

Geburtshilfe / Frauen-Heilkunde / Strahlen-Heilkunde / Forschung / Konsequenzen



Editorial

**Prävention und Früherkennung von
Brust- und Eierstockkrebs**

Frauengesundheit und Hashimoto-Thyreoiditis

Langzeitkontrazeption

Antibiotische Singleshot-Prophylaxe



Bayer HealthCare



Bayer HealthCare

Evolution der Insertion:



EvoInserter™ Der neue Ein-Hand-Insertier.

1110.0194.L.WH.Mirena

 **Mirena®**

Mirena® 20 Mikrogramm/24 Stunden Intrauterinpressar. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 Intrauterinpressar enthält 52 mg Levonorgestrel. Die initiale Freisetzungsrate beträgt 20 Mikrogramm/24 Stunden. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Polydimethylsiloxan-Elastomer, Polyethylen, Bariumsulfat, Eisenoxid schwarz (E172). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Plastik IUP mit Progesteron, ATC Code: G02BA03. **Anwendungsgebiete:** Kontrazeption, Hypermenorrhoe, Endometriumprotektion während einer Östrogen-Substitutionstherapie. **Gegenanzeigen:** Bestehende oder vermutete Schwangerschaft, akute oder rezidivierende Infektionen innerer Genitalorgane, Infektion im unteren Genitaltrakt, postpartale Endometritis, septischer Abortus innerhalb der letzten 3 Monate, Zervizitis, Zervixdysplasie, Malignome von Uterus bzw. Zervix, bekannte oder vermutete durch Sexualhormone

beeinflusste Malignome (z.B. Mammakarzinom), abnorme Uterus-Blutungen unklarer Genese, angeborene oder erworbene Uterus-Anomalien, sowie Fibroide, mit Verformungen des Cavum uteri, erhöhte Anfälligkeit für Infektionen, akute Lebererkrankungen oder Lebertumoren, Überempfindlichkeit gegen Levonorgestrel oder einen der sonstigen Bestandteile des IUS. **Inhaber der Zulassung:** Bayer Austria Ges.m.b.H., Herbststraße 6 – 10, 1160 Wien. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. **Stand der Information:** September 2011

www.hormonspirale.at

P. Husslein

Editorial: Es gibt keine Zwei-Klassen-Medizin, in Österreich wird nur nach sachlichen Kriterien entschieden und für alle, die es nicht wissen: Die Sonne geht im Westen auf ... Seite 4

C. Singer

State of the art: Prävention und Früherkennung von Brust- und Eierstockkrebs bei Frauen mit familiärem Risiko Seite 6

J. Ott

Frauengesundheit und Hashimoto-Thyreoiditis – Allgemeine, gynäkologische und geburtshilfliche Aspekte Seite 11

C. Egarter

Langzeitkontrazeption Seite 15

A. Witt

Sinnhaftigkeit der antibiotischen Singleshot-Prophylaxe durch prospektive Studie bestätigt Seite 18

Pharma-News

Neu in Österreich: Mirena® EvoInserter™. Einfacher. Schneller. Bequemer. Seite 21

Hinweise für Autoren

Seite 23

Titelbild: Kinga Chalubinski

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
Medieninhaber, Produktion: Krause & Pachernegg GmbH,
 A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10, Tel. 02231/61258-0, Fax DW 10,
 Homepage: www.kup.at/speculum
Herstellung: Demczuk Fairdrucker Ges.m.b.H., A-3002 Purkersdorf, Wintergasse 52
Erscheinung: 4× jährlich
Sponsor dieser Zeitschrift ist die Fa. Bayer Austria
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 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.

Editorial

Es gibt keine Zwei-Klassen-Medizin, in Österreich wird nur nach sachlichen Kriterien entschieden und für alle, die es nicht wissen: Die Sonne geht im Westen auf ...

P. Husslein

Alles, was medizinisch Sinn macht, wird von der Sozialversicherung bezahlt. Jede Österreicherin und jeder Österreicher bekommt – unabhängig von einer etwaigen Eigenleistung – die bestmögliche Medizin als Sozialleistung umsonst. Deshalb hat Österreich das beste Gesundheitssystem der Welt ...

So in etwa lautet das Credo der österreichischen Gesundheitspolitik, ein Gedankengebäude, das aber in letzter Zeit Risse bekommen hat. Ob wir tatsächlich das beste Gesundheitssystem der Welt haben, ist durchaus fraglich. Wir haben wahrscheinlich das System mit dem einfachsten Zugang – jede Patientin kann z. B. ungefiltert auch mit banalen Beschwerden zu jeder Tages- und Nachtzeit in eines der größten Zentralkrankenhäuser der Welt – dem AKH – kommen, wird dort von einem Facharzt begutachtet und zumeist mit einer Therapie nach Hause geschickt, die sie auch vom niedergelassenen Facharzt bekommen hätte können (wo sie allerdings möglicherweise eine Wartezeit gehabt hätte). Dass wir im Vergleich mit anderen Ländern der ersten Welt in Wirklichkeit keine besonders hohe Lebenserwartung haben und es sogar Daten gibt, dass in Österreich die Anzahl der „gesunden Lebensjahre“ nicht besonders hoch ist, muss einem schon zu denken geben, insbesondere wenn man weiß, dass wir zu den Ländern gehören, die am meisten für ihr Gesundheitssystem zahlen.

Darüber könnte man ein eigenes Editorial schreiben, heute geht es mir aber darum aufzuzeigen, dass wir – was die Zwei-Klassen-Medizin anbelangt – an einem Scheideweg sind, wo lautstarke Behauptungen über nicht mehr zutreffende Tatsachen die Glaubwürdigkeit der Gesundheitspolitik immer mehr erschüttern.

Woran orientiert sich ein Arzt heute bei seinen Entscheidungen bei der Diagnose bzw. Therapie der sich ihm anvertrauenden Patienten?

War es früher fast ausschließlich die gängige Lehre – also die von erfahrenen und angesehenen Vertretern der jeweiligen Fachdisziplin vertretene Meinung –, hat sich das über die vergangenen Jahrzehnte zugunsten der datenbasierten „evidence-based medicine“ verschoben. Ein Ausdruck dieser Veränderung ist die zunehmende Anzahl von Leitlinien – fast ist man geneigt, von einer Flut zu sprechen. Dabei wird zumeist tatsächlich versucht, sachorientiert die vorhandene, wissenschaftlich fundierte Information in Behandlungsempfehlungen zu gießen, zunächst einmal unabhängig davon, ob die daraus resultierende Empfehlung kostennutzeneffizient ist oder die dazu notwendigen Mittel verfügbar sind.

Eine andere Institution, die heute sehr stark in die medizinische Behandlung eingreift, sind die Gerichte und hier vor allem der Oberste Gerichtshof (OGH). Das sicher markanteste Beispiel einer solchen Einflussnahme auf die Art, wie Medizin betrieben wird, sind die zahlreichen Urteile des OGH, die die Patientenautonomie stärken. Das hat zweifelsohne zu einer zeitgemäßen und besseren Arzt-Patienten-Interaktion geführt. Es ist heute einfach nicht mehr gerechtfertigt, ausschließlich das Wohl der Patienten im Auge zu haben und daraus ab-

geleitet das „medizinisch Richtige zu tun“; eine korrekte Interaktion mit unseren Patienten erfordert auch deren Einbeziehung in den Entscheidungsprozess, insbesondere wenn es für eine bestimmte Situation Behandlungsalternativen gibt.

Derzeit ist auch der Leistungskatalog der Sozialversicherung noch eine Basis für medizinische Entscheidungen. „Gemacht wird, was bezahlt wird“ galt bis vor Kurzem noch weitgehend uneingeschränkt.

In letzter Zeit entstehen aber zunehmend Konfliktsituationen zwischen Leitlinien, den Vorgaben des OGH und der Bereitschaft der Sozialversicherung, die entstehenden Kosten zu übernehmen. Es ist beispielsweise unbestritten, dass der vaginale Ultraschall einen guten prognostischen Parameter für das Abschätzen einer vorzeitigen Wehentätigkeit darstellt. Wenn er aber nicht bezahlt wird, kann man schwer von dem niedergelassenen Facharzt verlangen, dass er auf eigene Kosten eine Untersuchung vornimmt, die ihm von der Sozialversicherung nicht abgegolten wird. Wenn es aber dann zur Frühgeburt gekommen ist, argumentiert die Patientin – unter Zuhilfenahme ihres Rechtsanwaltes – naturgemäß messerscharf und konsequent, dass es Leitlinien gibt, in denen die Vornahme eines vaginalen Ultraschalls zur Zervixvermessung gefordert wird, um beispielsweise eine Patientin mit vorzeitigen Kontraktionen triagieren zu können und diejenigen mit einer verkürzten Zervix gegebenenfalls in ein Spital einzuweisen.

Noch viel krasser ist die Situation in der Pränataldiagnostik. Das Anbieten eines First-Trimester-Screenings bzw. eines Organscreenings ist heutzutage unbestreitbar Standard einer adäquaten geburtshilflichen Betreuung. Die Sozialversicherung zahlt aber diese zwei Untersuchungen nicht und der betreuende Frauenarzt muss die Patientin auf diesen „kassenfreien Raum“ aufmerksam machen. Das hat sich aufgrund von OGH-Urteilen bis in den letzten Winkel der niedergelassenen Praxis herumgesprochen.

Man könnte noch viele weitere Beispiele anführen, die schon jetzt einen Konflikt zwischen der Leistung der Sozialversicherung und dem allgemein akzeptierten Behandlungsstandard darstellen.

In Zukunft wird es – vor allem im niedergelassenen Bereich – immer schwieriger werden. Der Druck durch Leitlinien und Gerichte wird zunehmen, die Leistungswilligkeit der Sozialversicherung durch das Diktat der leeren Kassen hingegen abnehmen. Dass man sich dem Behandlungsvorwurf einer Patientin durch den Hinweis „die Kassa hätte diese diagnostische Methode oder dieses Medikament nicht bezahlt“ entziehen kann, wird in Zukunft sicher und schon jetzt möglicherweise nicht ausreichen, weder um sich moralisch zu rechtfertigen, noch um gegebenenfalls in einer juristischen Auseinandersetzung zu obsiegen.

Da wäre es ehrlicher, wenn die Politik einbekennt, sie könne leider nicht alles, was die Wissenschaft als sinnvoll einstuft, für alle ohne Eigenbeitrag finanzieren.

Eine Zeit lang – aber allerdings nicht dauerhaft – wird man den Leuten noch ein X für ein U vormachen können:

„You can fool someone all the time, you can fool everybody sometime, but you cannot fool everybody all the time.“



o. Univ.-Prof. Dr. Peter Husslein

*Vorstand der Universitätsklinik für
Frauenheilkunde Wien*

State of the art: Prävention und Früherkennung von Brust- und Eierstockkrebs bei Frauen mit familiärem Risiko

C. Singer

Mutationen in einem der beiden Brustkrebsgene BRCA-1 und -2 führen mit einer 85%igen Lebenszeitwahrscheinlichkeit zum Auftreten von Brustkrebs und mit einer 65%igen Wahrscheinlichkeit zur Entwicklung von Ovarialkarzinomen. Was die Indikationen zur Durchführung einer BRCA-1- und -2-molekulargenetischen Untersuchung sind und welche Möglichkeiten es zur Früherkennung und zur Krebsvorbeugung gibt, lesen Sie in vorliegendem Beitrag.

Epidemiologie des BRCA-1- und -2-assoziierten Brust- und Eierstockkarzinoms

Pro Jahr erkranken in Österreich etwa 5000 Frauen erstmals an Brustkrebs. Damit ergibt sich für das häufigste Karzinom der Frau ein Lebenszeitrisiko von etwa 12 %, was in etwa dem der industrialisierten Welt entspricht. Es gibt jedoch Frauen, die ein ungleich höheres Erkrankungsrisiko tragen. Dazu gehören insbesondere weibliche Mitglieder von Familien, in denen bereits gehäuft Fälle von Brust- oder Eierstockkrebs aufgetreten sind. Man geht heute davon aus, dass in etwa 10–15 % aller Brustkrebsfälle ein familiär bedingtes Risiko vorliegt. In wiederum etwa der Hälfte dieser Fälle kann als Ursache der Krebserkrankung eine Genmutation in den Brustkrebsgenen BRCA-1 oder BRCA-2 nachgewiesen werden. Das Vorliegen einer Mutation in einem der beiden Gene ist mit einem Lebenszeitrisiko von bis zu 85 % assoziiert. Die Chancen, an einem Mammakarzinom zu erkranken, sind bei Mutationsträgerinnen damit also bis zu 6× höher als die von Frauen ohne Mutation. Auch das Lebenszeitrisiko für Eierstockkrebs ist bei Frauen mit einer erblichen Veränderung in BRCA-1 oder -2 deutlich erhöht: Während in der Normalbevölkerung etwa 1,4 % aller Frauen im Laufe ihrer Lebensspanne an einem

Ovarialkarzinom erkranken, so sind es unter BRCA-1- oder -2-Mutationsträgerinnen bis zu 40 % der betroffenen Frauen.

Auch eine Reihe von anderen Genen sind ebenfalls mit familiärem Brust- und Eierstockkrebs in Verbindung gebracht worden. Dazu zählen insbesondere TP53, PTEN, STK11/LKB1, CDH1, CHEK2, ATM, MLH1, MSH2 und Rad51C. Funktionelle Mutationen in diesen Genen scheinen insbesondere mit einer Erhöhung des Brustkrebsrisikos einherzugehen, wenngleich die Risikoerhöhung im Vergleich zu BRCA-1 und -2 hier deutlich geringer ausfällt. Es muss jedoch betont werden, dass ein Großteil der epidemiologischen Forschungsarbeiten auf dem Gebiet des hereditären Brust- und Eierstockkrebses an großen Familien durchgeführt wurde, in denen zumeist mehrere Mitglieder an Brust- und/oder Eierstockkrebs erkrankt waren. Da Familienmitglieder ein ähnliches Erbgut und zumeist auch ein gemeinsames Umfeld besitzen, ist es durchaus möglich, dass die hohe Lebenszeitwahrscheinlichkeit für Brust- und Eierstockkrebs zumindest teilweise auch durch andere gemeinsame genetische Eigenschaften beziehungsweise durch Umweltfaktoren erklärt werden kann und damit nicht exakt das tatsächliche Krebsrisiko von Mutationsträgern in der Bevölkerung reflektiert.

Vererbung von BRCA-1 und -2

BRCA-1 und -2 gehören zur Gruppe der Tumorsuppressorgene. Die Proteinprodukte dieser Gene besitzen als negative Regulatoren von Zellfunktionen eine wichtige Rolle bei der Zellzykluskontrolle und bei der Reparatur von defekter DNA. Ihre Inaktivierung kann zur Entstehung und Progression von Malignomen führen. In der normalen Zelle besitzen Tumorsuppressorgene verschiedene Funktionen. So kontrollieren BRCA-1 und -2 gemeinsam mit RB und TP53 die Transkription und spielen zusammen mit ATM eine wichtige Rolle bei der Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen. BRCA-1 besitzt darüber hinaus noch eine wichtige Funktion bei der Kontrolle des Zellzyklus sowie bei der Induktion von Apoptose.

Das BRCA-1-Gen ist auf dem langen Arm von Chromosom 17 lokalisiert und wurde bereits 1994 kloniert und sequenziert. Es erstreckt sich über 100 kb und kodiert für ein 1863 Aminosäuren langes Protein von 220 kD. BRCA-2 konnte knapp 2 Jahre später identifiziert und kloniert werden. Es liegt auf dem langen Arm von Chromosom 13 und wird in der Brust und in einer Reihe von anderen Geweben als 11 kb großes Transkript exprimiert, welches für ein 3418 Aminosäuren langes Protein von 384 kD kodiert. Mit Ausnahme von Geschlechtschromosom-assoziierten Genen kommen Gene im menschlichen Körper in doppelter Ausführung, also in zwei Allelen vor. In der überwiegenden Mehrheit von Menschen kodieren beide Allele für ein funktionstüchtiges Protein. Wenn, wie im Falle einer über ein Elternteil vererbten Keimbahnmutation, bereits eines der beiden Allele von Geburt an mutiert vorliegt, so vermag das noch verbleibende intakte Allel als Matrize für die Herstellung eines funktionstüchtigen BRCA-Proteins dienen. Erfährt aber auch das bislang intakte Allel im Laufe der Jahre im Rahmen eines stochastischen Prozesses eine Mutation oder eine epigenetische Veränderung, die zu seiner Inaktivierung führt, so kommt es in der Folge zur partiellen oder sogar vollständigen Funktionseinschränkung des entsprechenden BRCA-Proteins. Die von Geburt an heterozygot vorliegenden BRCA-Allele werden nun durch den Defekt im verbleibenden Allel in Übereinstimmung mit der so genannten Knudson'schen Zweischnitt-Hypothese homozygot – ein Prozess, der als „loss of heterozygosity“ bezeichnet wird. Natürlich kann es auch ohne das Vorliegen einer ver-

erbten Keimbahnmutation über die Jahre rein zufällig zur Entstehung von zwei defekten Allelen kommen, allerdings kommt es beim Vorliegen eines von Geburt an bestehenden Alleldefektes rascher zum Auftreten einer LOH, was über die Zeit aufgrund eines defekten Reparaturmechanismus zu einer genomischen Instabilität führt und das typischerweise junge Erkrankungsalter von BRCA-Mutationsträgern erklärt. Da es beim BRCA-assoziierten Mammakarzinom um eine autosomal dominant vererbte Erkrankung handelt, kann das defekte Allel auch über die väterliche Linie vererbt werden; das Risiko der nachfolgenden Generation, das defekte BRCA-Gen zu erben, liegt bei 50 %.

Klinische Konsequenzen einer BRCA-Mutation

Neben einer familiären Häufung zeichnen sich BRCA-1- und -2-mutationsassoziierte Mammakarzinome typischerweise durch ein junges Alter zum Zeitpunkt der Erst-erkrankung aus. So zeigen beispielsweise Daten von österreichischen Mutationsträgern, dass ab dem 25. Lebensjahr mit einem steilen Anstieg des Brustkrebsrisikos zu rechnen ist und bereits vor dem Erreichen des 50. Lebensjahres die Hälfte aller BRCA-1-Mutationsträgerinnen an Brustkrebs erkrankt ist. Ähnliche Zahlen liegen inzwischen auch für BRCA-2 vor. Interessanterweise dürften auch Lebensstilfaktoren einen Beitrag zum Ausbrechen der Krebserkrankung haben: So konnte beispielsweise gezeigt werden, dass BRCA-1-Mutationsträgerinnen, die vor 1958 geboren wurden, mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit an Brustkrebs erkrankten als Frauen, die nach 1958 geboren wurden.

Wenngleich für betroffene Frauen das Risiko, an Eierstockkrebs zu erkranken, erst ab dem 40. Lebensjahr ansteigt, so sind auch hier die Chancen bei Vorliegen einer BRCA-1-Mutation, bis zum 70. Lebensjahr an einem Eierstockkrebs zu erkranken, bei etwa 45 %, bei Frauen mit einer BRCA-2-Keimbahnmutation bei 27 %. Im Vergleich dazu liegt die Eierstockkrebs-Lebenszeitwahrscheinlichkeit für österreichische Frauen ohne BRCA-Keimbahnmutation bei etwa 1,4 %.

BRCA-2-assoziierte Mammakarzinome unterscheiden sich in ihrem histomorphologischen Verhalten nicht von sporadischen

Tumoren. Sie sind zumeist Hormonrezeptor-positiv und zeigen eine HER-2-Amplifikation in einem ähnlichen Prozentsatz wie vergleichbare Karzinome von Nicht-Mutationsträgerinnen. Im Gegensatz dazu stellen BRCA-1-assoziierte Mammakarzinome aufgrund des Fehlens des Estrogenrezeptors und des Progesteronrezeptors in Kombination mit einer nicht vorhandenen HER-2-Amplifikation eine besondere Subgruppe dar. Das Fehlen der 3 Rezeptoren hat zu der Bezeichnung „triple negative“ geführt. Triple-negative Mammakarzinome überschneiden sich zu einem großen Teil – sind jedoch nicht ident – mit jener Subgruppe von malignen Brusttumoren, die aufgrund ihrer Genexpressionssignatur als „basal-like subtype“ bezeichnet werden.

Während die Prognose von BRCA-2-assoziierten Mammakarzinomen im Vergleich zu sporadischen Fällen bislang nicht eindeutig geklärt ist, so tendieren BRCA-1-assoziierte Tumoren aufgrund der „Triple-Negativität“ zu einer ungünstigen Prognose. Sowohl für erkrankte BRCA-1- als auch für BRCA-2-Mutationsträgerinnen zeigt sich auch nach der Ersterkrankung eine hohe Rate an neu entstehenden ipsi- und kontralateralen Mammakarzinomen; man schätzt, dass etwa 40 % aller betroffenen Mutationsträgerinnen innerhalb der nachfolgenden Jahre an einem kontralateralen Brustkrebs erkranken. Im Hinblick auf die Prognose von Ovarialkarzinomen unterscheiden sich Mutationsträgerinnen weder in ihrer Prognose noch in Hinblick auf ihr biologisches Verhalten von sporadisch entstandenen. Hier scheinen Borderline-Tumoren und Tumoren vom muzinösen Typ im Vergleich zu sporadischen Formen seltener vorzukommen.

Aufgrund der hohen Penetranz von BRCA-Mutationen im Hinblick auf Brust- und Eierstockkrebs und aufgrund des jugendlichen Alters von BRCA-assoziierten Krebsfällen eignet sich die Familienanamnese zur Identifikation von Frauen, bei denen mit einer hohen Wahrscheinlichkeit vom Vorliegen einer BRCA-Mutation auszugehen ist und bei denen eine molekulargenetische Untersuchung indiziert ist. Typische Tumorkonstellationen, die auf das Vorliegen einer BRCA-Mutation hindeuten und damit eine Indikation zur Durchführung einer molekulargenetischen Untersuchung darstellen, sind in Tabelle 1 aufgeführt. Die nachfolgend aufgeführten Erkrankungsfälle müssen – unabhängig vom

Tabelle 1: Indikationen zur molekulargenetischen Analyse von BRCA-1 und -2

- 2 Brustkrebsfälle vor dem 50. Lebensjahr
- 3 Brustkrebsfälle vor dem 60. Lebensjahr
- 1 Brustkrebsfall vor dem 35. Lebensjahr
- 1 Brustkrebsfall vor dem 50. Lebensjahr und 1 Eierstockkrebsfall jeglichen Alters
- 2 Eierstockkrebsfälle jeglichen Alters
- Männlicher und weiblicher Brustkrebs jeglichen Alters

Verwandtschaftsgrad – innerhalb einer Linie aufgetreten sein. Eine molekulargenetische Untersuchung sollte nach Möglichkeit zunächst bei bereits erkrankten Personen durchgeführt werden.

Die Mutationsanalyse wird zumeist mittels Kapillarsequenzierern bzw. Hochdurchsatz-Sequenziergeräten durchgeführt. Größere Rearrangements wie Amplifikationen oder Deletionen werden üblicherweise zusätzlich mittels MLPA-Technologie nachgewiesen. Grundsätzlich können aus einer genetischen Testung 3 Ergebnisse resultieren, aus der sich unterschiedliche klinische Konsequenzen ergeben (Tab. 2):

1. Abwesenheit einer funktionell relevanten Mutation von BRCA-1 und -2. In diese Gruppe fallen auch BRCA-1- und -2-Polymorphismen, also Variationen einzelner Basenpaare im DNA-Strang des entsprechenden Gens, die nicht krankheitsrelevant sind.
2. Vorhandensein einer unklassifizierten Variante (UV): Dabei handelt es sich um Variationen in der Gensequenz von BRCA-1 und -2, deren mögliche Assoziation mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko bislang unbekannt bzw. nicht völlig ausgeschlossen ist.
3. Funktionsrelevante Mutation von BRCA-1 und -2.

Die klinische Relevanz der einzelnen Ergebnisse ist in Tabelle 2 zusammengefasst. Prinzipiell besteht auch bei Abwesenheit einer funktionell relevanten BRCA-1- oder -2-Mutation bzw. bei Vorliegen eines Polymorphismus ein erhöhtes individuelles Risiko, sofern nicht in einem anderen Familienmitglied bereits eine Mutation festgestellt worden ist. Sollte in der Familie bereits eine BRCA-Mutation diagnostiziert worden sein, so wird das erhöhte familiäre Risiko dadurch definiert und eine Nichtmutationsträgerin trägt daher das Hintergrundrisiko der Normalbevölkerung. Bei Vorliegen einer unklassifizierten Variante (UV) ist davon auszugehen, dass zumindest

Tabelle 2: Veränderungen in BRCA-1/2 und ihre klinische Relevanz

Veränderung ist	Proteinfunktion	Klin. Relevanz	Risiko	Konsequenz
Keine Veränderung oder Polymorphismus	Nicht beeinträchtigt	Keine	a) Wenn in Familie eine BRCA-1/2-Mutation bekannt: Normalbevölkerungsrisiko b) Wenn in Familie keine BRCA-1/2-Mutation bekannt: familiär bedingt erhöhtes Risiko	Früherkennungsuntersuchungen gemäß Empfehlungen der Österr. Krebshilfe Früherkennungsprogramm (Tab. 3)
Unclassified Variant (UV)	Unbekannt	Unbekannt	Unbekannt	Früherkennungsprogramm (Tab. 3)
BRCA-1/2-Mutation	Beeinträchtigt	Ja	BRCA-1: 85 % BC, 53 % OC BRCA-2: 84 % BC, 27 % OC	Früherkennungsprogramm (Tab. 3) Prophylaktische OP anbieten Früherkennungsprogramm (Tab. 3) Prophylaktische OP anbieten

das familiär erhöhte Krebsrisiko besteht, auch wenn das genaue individuelle Risiko nicht einschätzbar ist. Bei Vorliegen einer funktionell relevanten Mutation gelten die oben angeführten Lebenszeitriskiken. Da nur im Falle einer Nicht-Mutationsträgerin, die aus einer BRCA-Familie stammt, davon auszugehen ist, dass das Krebsrisiko dem der Normalbevölkerung entspricht, werden in allen anderen Fällen spezielle radiologische Früherkennungsprogramme angeboten. Bei Frauen mit nachgewiesener BRCA-Mutation kann darüber hinaus auch eine vorbeugende Operation von Eierstöcken bzw. die beidseitige Brustentfernung angeboten werden.

Intensivierte Früherkennungsuntersuchungen

Die Magnetresonanz-Mammographie (MR-MG)/Brust-MRT ist die sensitivste bildgebende Untersuchung für Hochrisikopatientinnen und sollte in jedem Fall in einem Hochrisiko-Früherkennungsprogramm inkludiert werden. Im Gegensatz zur Normalbevölkerung, bei der Brust-MRT-Untersuchungen aufgrund ihrer derzeit noch zu geringen Spezifität bislang keinen Eingang in nationale Früherkennungsprogramme gefunden haben, ist die Untersuchung aufgrund ihrer hohen Sensitivität besonders im Hinblick auf das deutlich erhöhte Brustkrebsrisiko bei BRCA-Mutationsträgerinnen hilfreich. Mehrere Kohortenstudien haben inzwischen aufzeigen können, dass Tumoren mit einer jährlichen MR-MG in bis zu 81 %, mit der jährlichen Mammographie (MG) in nur 40 % und mit der regelmäßigen Ultraschalluntersuchung (US) in weniger als 40 % detektiert werden. Als sensitivste Detektionsmethode besonders

bei dichtem Brustdrüsengewebe, aber auch aufgrund der fehlenden Strahlenbelastung, wird die Methode von den meisten europäischen Fachgesellschaften bereits ab dem 25. Lebensjahr empfohlen.

Mammographien sollten insbesondere bei Mutationsträgerinnen bis zum 34. Lebensjahr aufgrund der erhöhten Strahlensensibilität des Brustgewebes vermieden werden. Des Weiteren ist die MG bei jungen Patientinnen aufgrund des dichteren Drüsengewebes eingeschränkt beurteilbar. Erst ab dem 35. Lebensjahr kehrt sich das bis dahin ungünstige Schaden-Nutzen-Verhältnis um. Daher wird die Mammographie bei Hochrisikopatientinnen international erst ab dem 35. Lebensjahr empfohlen.

Der Benefit einer regelmäßigen Bestimmung des Tumormarkers CA-125 bzw. einer regelmäßigen Vaginalsonographie zur Früherkennung eines Ovarialkarzinoms konnte bei Mutationsträgern bislang noch nicht gezeigt werden. Die Empfehlungen für Hochrisiko-Früherkennungsuntersuchungen in Österreich sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Prophylaktische Operationen

Die prophylaktische bilaterale Mastektomie (PBM) und die prophylaktische bilaterale Salpingoovarektomie (rBSO) stellen interventionelle Maßnahmen dar, deren günstiger Effekt in Bezug auf das Brust- und Eierstockkrebsrisiko in einer Vielzahl von Studien eindeutig gezeigt werden konnte.

Die PBM kann prinzipiell im Sinne einer Primärprävention bei noch nicht an Brustkrebs erkrankten Frauen aus HBOC-Fami-

Tabelle 3: Empfehlung zur Durchführung von Hochrisiko-Früherkennungsuntersuchungen bei Frauen mit familiärem Brust- und Eierstockkrebs

Art der Untersuchung	Ab 18. LJ	Ab 25. LJ	Ab 35. LJ	Bei Bedarf
Gyn. Untersuchung	1× jährlich			
Ärztl. Brustuntersuchung	1× jährlich			
Mamma-Sono ^a				×
Mammographie ^{b, c}			1× jährlich	
Brust-MRT ^{b, c, d, e}		1× jährlich		
Vaginalsonographie ^{c, f}			1× jährlich	
TU-Marker (CA-125) ^{c, f}			1× jährlich	

^a Falls eine MRT nicht zur Verfügung steht; außerdem bei einer schwangeren oder stillenden Patientin in 3-monatlichem Abstand.

^b Die jährlichen MG- und MRT-Untersuchungen können gemeinsam oder alternierend im Abstand von 6 Monaten durchgeführt werden.

^c Bzw. Beginn der Untersuchung 5 Jahre vor dem jüngsten Erkrankungsfall in der Familie.

^d Ist eine prophylaktische Mastektomie geplant, sollte in einem 3-monatigen Zeitraum vor der Operation eine MRT durchgeführt werden, um eventuelle okkulte Karzinome zu entdecken.

^e Hat eine Patientin gestillt, sollte im Verdachtsfall frühestens 2 Monate nach dem Abstillen eine MR-MG durchgeführt werden.

^f Wenngleich der Benefit dieser Untersuchung nicht wissenschaftlich belegt ist.

lien bzw. bei Frauen mit nachgewiesener BRCA-Mutation durchgeführt werden. Bei BRCA-Mutationsträgerinnen ist sie mit einer Reduktion des Mammakarzinomrisikos um etwa 95 % verbunden. Auch bei bereits an Brustkrebs erkrankten Frauen kann eine prophylaktische Entfernung des verbliebenen ipsi- bzw. kontralateralen Brustdrüsengewebes zur Risikoreduktion im Sinne einer Sekundärprävention durchgeführt werden. Bei Frauen mit einem familiär erhöhten Brustkrebsrisiko, bei denen keine BRCA-Mutation gefunden wurde, ist der Wert einer vorbeugenden Operation in Hinblick auf eine Senkung der Brustkrebsmortalität jedoch nicht nachgewiesen. Die inzwischen in größeren Zentren zur Routine gewordene, simultan durchgeführte, primäre Brustrekonstruktion mittels Silikonprothese erlaubt durch moderne Operationstechniken und verbesserte Materialien inzwischen kosmetisch ausgezeichnete Operationsergebnisse. Wenngleich die modifizierte radikale, bilaterale Mastektomie bislang den Goldstandard darstellt, so kann bei entsprechender Risikoaufklärung auch eine hautsparende („skin-sparing“) Mastektomie oder sogar eine brustwarzenerhaltende („nipple-sparing“) Mastektomie angeboten werden.

Die PBSO führt sowohl bei Frauen mit einer BRCA-1- als auch bei Frauen mit einer BRCA-2-Mutation zu einer Reduktion des Mammakarzinomrisikos um etwa 50 % und gleichzeitig zu einer Reduktion des Ovarialkarzinomrisikos um etwa 80 %. In einer großen Multicenterstudie konnte ge-

zeigt werden, dass die PBSO bei Frauen mit einer BRCA-Mutation nicht nur zu einer signifikanten Reduktion der eierstockkrebs-spezifischen, sondern auch der brustkrebs-spezifischen und der Gesamtmortalität führt.

Aufgrund von individuellen Unterschieden in der Risikoperzeption, aber auch aufgrund der individuellen Lebensplanung, gerade in Hinblick auf Kinderwunsch etc., kann und darf eine generelle Empfehlung zu einer prophylaktischen Operation nicht erfolgen. PBM und/oder PBSO dürfen einer betroffenen Frau nur nach ausführlicher Aufklärung über das alters- und mutationsabhängige Erkrankungs- und Sterberisiko sowie über den Effekt einer PBSO auf Fruchtbarkeit, Hormonhaushalt etc. non-direktiv angeboten werden.

LITERATUR:

Singer CF, Tea MK, Pristauz G, et al. [Guideline for the prevention and early detection of breast and ovarian cancer in high risk patients, particularly in women from HBOC (hereditary breast and ovarian cancer) families]. Wien Klin Wochenschr 2012; 124: 334–9.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. Christian Singer
Universitätsklinik für Frauenheilkunde
Medizinische Universität Wien
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
E-Mail:
christian.singer@meduniwien.ac.at

Frauengesundheit und Hashimoto-Thyreoiditis – Allgemeine, gynäkologische und geburtshilfliche Aspekte

J. Ott

Die Hashimoto-Thyreoiditis ist eine der häufigsten Endokrinopathien bei Frauen im reproduktiven Alter mit einer Inzidenz von bis zu 10 %. Die eigentlichen Definitionskriterien sind histologischer Natur und beinhalten eine höhergradige lymphozytäre Infiltration der Schilddrüse und Zelloxyphilie. Aufgrund ihrer Assoziation mit erhöhten Werten von Antikörpern gegen Thyroperoxidase (antiTPO) und Thyreoglobulin (TG-AK), die auch als krankheitsspezifische serologische Marker verwendet werden, wird die Hashimoto-Thyreoiditis heutzutage jedoch meist bei Vorliegen ebensolcher erhöhter antiTPO- und/oder TG-AK-Serumspiegel diagnostiziert. Dabei gilt antiTPO als besser prädiktiv für das histologische Vorliegen der Erkrankung, wobei in den vergangenen 30 Jahren ein Rückgang der Sensitivität dieses serologischen Markers bei gleichzeitigem Ansteigen der Inzidenz der Hashimoto-Thyreoiditis beobachtet werden konnte [1]. Im Weiteren soll im Hinblick auf die praktische Relevanz die serologische Definition herangezogen werden.

Die Hashimoto-Thyreoiditis ist in Gebieten mit ausreichender Jodversorgung die wichtigste Ursache für das Entstehen der manifesten, subklinischen und latenten Hypothyreose und damit in vielerlei Hinsicht von besonderer Bedeutung für die Frauengesundheit. Dabei scheint der Übergang vom euthyreoten in den hypothyreoten Zustand einen langen Zeitraum von vielen Monaten in Anspruch zu nehmen [2]. Nicht selten findet man aber bei

Patienten mit deutlich erhöhten antiTPO- und/oder TG-AK-Werten normale Spiegel von TSH und Levothyroxin. Wichtig ist, dass die Hashimoto-Thyreoiditis auch bei euthyreoter Stoffwechsellaage, sei diese als natürlicher Zustand gegeben oder durch eine Substitutionstherapie erreicht, einen signifikanten Einfluss auf frauengesundheitliche Aspekte hat. In diesem Sinne wird im weiteren Artikel spezifisch auf den Einfluss der Hashimoto-Thyreoiditis bei euthyreoter Stoffwechsellaage eingegangen. Verständlicherweise beeinflusst das zeitgleiche Vorliegen einer nicht korrigierten Schilddrüsenunterfunktion die meisten dargestellten assoziierten Zustände und Erkrankungen noch zusätzlich negativ und muss entsprechend behandelt werden.

Allgemeine frauengesundheitliche Aspekte

Frauen mit Hashimoto-Thyreoiditis weisen selbst bei euthyreoter Stoffwechsellaage eine deutlich verminderte Lebensqualität auf, insbesondere in den psychologischen Domänen des SF-36-Gesundheitsfragebogens wie Vitalität, soziale Rollenfunktion und mentale Gesundheit. Diese Verringerung der Lebensqualität bildet sich auch in erhöhten Raten diverser Symptome ab, wie zum Beispiel chronische Müdigkeit und Schwäche, geringe Ausdauer, chronische Reizbarkeit und Nervosität [3]. Das stimmt mit der Beobachtung überein, dass Patienten mit Hashimoto-Thyreoiditis vermehrt Zeichen

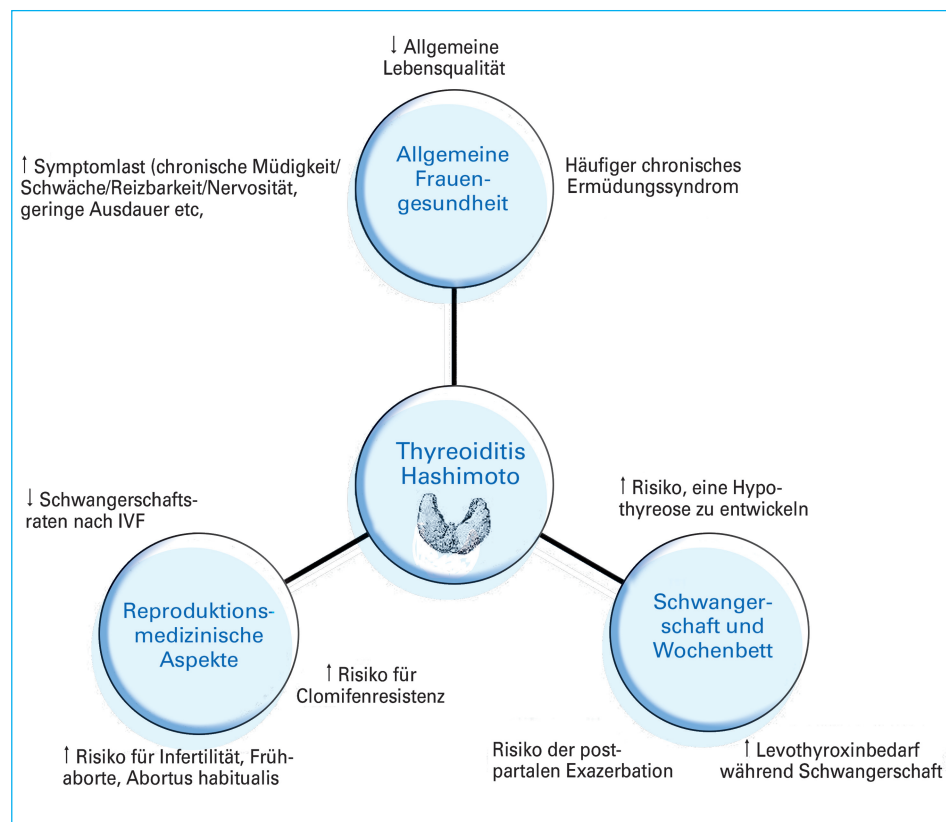
eines chronischen Ermüdungssyndroms zeigen [4].

Die Rolle in der Reproduktionsmedizin

Die Hashimoto-Thyreoiditis der Frau ist ein unabhängiger Risikofaktor für Infertilität (Odds Ratio 1,5), Frühaborte (Odds Ratio 3,7) und wiederholte Frühaborte im Sinne eines Abortus habitus (Odds Ratio 2,3). Sie wurde auch mit einer deutlichen, genauer gesagt einer über 50%igen Reduktion von Schwangerschaftsraten nach künstlicher Befruchtung in Zusammenhang gebracht [5]. Ebenso wird der Erfolg einer Clomifenstimulation bei Patientinnen mit polyzystischem Ovarsyndrom durch das Vorliegen der Hashimoto-Thyreoiditis negativ beeinflusst, sodass sie einen Risikofaktor für die Clomifenresistenz darstellt [6]. Es empfiehlt sich daher, bei Patientinnen mit unerfülltem Kinderwunsch, insbesondere vor Durchführung einer reproduktionsmedizinischen Maßnahme, wie auch bei Frauen mit Abortus habitus antiTPO und TG-AK zu bestimmen.

Einfluss auf Schwangerschaft und Postpartalperiode

Im Zuge einer normalen Schwangerschaft hat die Hashimoto-Thyreoiditis vor allem einen wesentlichen Einfluss auf die Stoffwechsellaage der Schilddrüse, auch wenn sich die betroffene Patientin vor oder zu Beginn der Schwangerschaft in Euthyreose befindet. Aufgrund einer verminderten Schilddrüsenreserve tragen diese Patientinnen ein erhöhtes Risiko, im Laufe der Schwangerschaft erhöhte TSH-Werte als Zeichen einer Hypothyreose zu entwickeln. Auch Frauen mit einer präkonzeptionell gut eingestellten Schilddrüsenunterfunktion weisen häufig einen erhöhten Levothyroxinbedarf auf, dieser steigt vor allem ab der 4.–6. Schwangerschaftswoche merklich an [7]. Selbiges gilt für die Zeit des Wochenbetts: Auch hier ist die Hashimoto-Thyreoiditis ein Risikofaktor für einen erhöhten Bedarf an Schilddrüsenhormonen, sodass der TSH-Wert nach 3 und 6 Monaten nach der Entbindung auch bei anfänglich guter Schilddrüsenstoffwechsellaage kontrolliert werden sollte [8].



1. Hypothyreose-unabhängiger Einfluss der Hashimoto-Thyreoiditis auf verschiedene Bereiche der Frauengesundheit.

Unabhängig von der Schilddrüsenfunktion ist die „postpartale“ Hashimoto-Thyreoiditis deutlich mit dem Auftreten einer postpartalen Psychose, insbesondere einer Depression, assoziiert. Da eine solche postpartale Thyreoiditis sowohl bei Vorbestehen exazerbieren als auch neu auftreten kann, empfiehlt sich eine Bestimmung von TSH, antiTPO und TG-AK bei einer länger dauernden postpartalen Psychose, um diese Differenzialdiagnose zu bestätigen oder falsifizieren zu können.

Ob bei Patientinnen mit vorbestehender Hashimoto-Thyreoiditis der routinemäßige Einsatz der Jodprophylaxe während der Schwangerschaft empfohlen werden kann, ist derzeit nicht geklärt. Rezente Daten weisen deutlich auf einen Einfluss der Jodgabe auf die Entstehung beziehungsweise Aggravierung der Erkrankung hin, möglicherweise wird dadurch besonders die Entstehung einer Hypothyreose begünstigt [2].

Therapieoptionen bei euthyreoter Hashimoto-Thyreoiditis

Aufgrund der mannigfaltigen Symptome und assoziierten Zustandsbilder der Hashimoto-Thyreoiditis stellt sich die Frage nach einer spezifischen Therapie. Derzeit gibt es drei Ansätze:

1. Eine orale Therapie mit 200 µg Selen pro Tag kann die Lebensqualität der betroffenen Frauen heben. Das trifft vor allem auf Patientinnen mit relativ hohen antiTPO-Werten (> 100 IU/ml) zu [9]. Ob diese Therapie auch im Falle eines Kinderwunsches oder Abortus habitus hilfreich wäre, ist unbekannt. Außerdem kann durch eine Selentherapie auch eine postpartale Exazerbation der Antikörperlast bei vielen Patientinnen mit vorbestehender Hashimoto-Thyreoiditis verhindert oder zumindest im Zaum gehalten werden [10]. Die Selensupplementation ist dann postpartal über mindestens 3 Monate in selbiger Dosis zu verabreichen. Außerhalb einer Schwangerschaft oder des Wochenbetts ist eine Therapiewirkung nur erwiesen, solange Selen auch wirklich eingenommen wird. Ob primär Patientinnen mit vorbestehendem Selenmangel profitieren, wird von einigen Autoren angenommen. Da in Österreich, in der Schweiz und in Deutschland selenarme Böden vorherrschen und damit ein Großteil der Bevöl-

kerung Selen-defizient ist, scheint bei der derzeitigen Datenlage eine Selenbestimmung im Blut nicht indiziert.

2. Rezente Studien haben den Einsatz einer prophylaktischen Levothyroxintherapie bei euthyreoten Patienten mit Thyreoiditis evaluiert. Hier fanden sich Hinweise auf ein längeres Zeitintervall bis zur Progredienz der Erkrankung. Ob eine Besserung der Lebensqualität eintritt, ist nicht bekannt. Es ist anzunehmen, dass zumindest jene Patientinnen davon im Besonderen profitieren, die an einer unerkannten, latenten Hypothyreose, welche die Hashimoto-Thyreoiditis begleitet, leiden. Ob hier nur ein TSH-Zielwert von $2,5 \mu\text{U/ml}$ wie bei Schwangeren oder Frauen mit Kinderwunsch oder sogar niedrigere Werte erreicht werden sollten, ist unklar. Einige Experten nehmen aber an, dass der zuvor genannte obere Grenzbereich von $2,5 \mu\text{U/ml}$ bereits zu hoch gewählt ist und gesunde junge Frauen deutlich niedrigere TSH-Werte aufweisen sollten [4].
3. Als dritter Therapieansatz wurde in einigen Studien die Thyreoidektomie bei Patientinnen mit hoher Symptomlast evaluiert. Diese scheint allerdings nur einen positiven Einfluss bei Bestehen von mechanischen, Schilddrüsenvolumenbedingten Beschwerden zu haben, wie zum Beispiel Globusgefühl oder Schluckbeschwerden. Derzeit sollte eine Schilddrüsenoperation bei andersartiger Symptomatik ohne zusätzliche Operationsindikation wie Malignitätsverdacht der Patientin nicht angeraten werden.

Für die Gabe von Kortikosteroiden mangelt es an Daten. Sie erscheint aufgrund des Nebenwirkungspotenzials übertrieben. Insgesamt sind die Behandlungsoptionen allerdings beschränkt, sodass gerade im Bereich der erkrankungsspezifischen Therapie in den nächsten Jahren auf neue Erkenntnisse zu hoffen ist.

LITERATUR:

1. Benvenga S, Trimarchi F. Changed presentation of Hashimoto's thyroiditis in North-Eastern Sicily and Calabria (Southern Italy) based on a 31-year experience. *Thyroid* 2008; 18: 429–41.
2. Effraïmidis G, Strieder TG, Tijssen JG, et al. Natural history of the transition from euthyroidism to overt autoimmune hypo- or hyperthyroidism: a prospective study. *Eur J Endocrinol* 2011; 164: 107–13.

3. Ott J, Promberger R, Kober F, et al. Hashimoto's thyroiditis affects symptom load and quality of life unrelated to hypothyroidism: a prospective case-control study in women undergoing thyroidectomy for benign goiter. *Thyroid* 2011; 21: 161–7.

4. Promberger R, Hermann M, Ott J. Hashimoto's thyroiditis when thyroid function is normal. *Exp Rev Endocrinol Metab* 2012; 7: 175–9.

5. Geva E, Vardinon N, Lessing JB, et al. Organ-specific autoantibodies are possible markers for reproductive failure: a prospective study in an in vitro fertilization-embryo transfer programme. *Hum Reprod* 1996; 11: 1627–31.

6. Ott J, Aust S, Kurz C, et al. Elevated antithyroid peroxidase antibodies indicating Hashimoto's thyroiditis are associated with the treatment response in infertile women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2010; 94: 2895–7.

7. Galofré JC, Haber RS, Mitchell AA, et al. Increased postpartum thyroxine replacement in Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid* 2010; 20: 901–8.

8. Gärtner R. Thyroid diseases in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2009; 21: 501–7.

9. Toulis KA, Anastasilakis AD, Tzellos TG, et al. Selenium supplementation in the treatment of Hashimoto's thyroiditis: a systematic review and a meta-analysis. *Thyroid* 2010; 20: 1163–73.

10. Negro R, Greco G, Mangieri T, et al. The influence of selenium supplementation on postpartum thyroid status in pregnant women with thyroid peroxidase autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1263–8.

Korrespondenzadresse:

Priv.-Doz. Dr. Johannes Ott
Universitätsklinik für Frauenheilkunde
Medizinische Universität Wien
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
E-Mail: johannes.ott@meduniwien.ac.at

SPECULUM – Die österreichische Zeitschrift für Gynäkologie und Geburtshilfe

Herausgeber: Univ.-Prof. Dr. Peter Husslein, Univ.-Prof. DDr. Johannes Huber

Redaktion: Univ.-Prof. Dr. Kinga Chalubinski Erscheinung: 4× jährlich

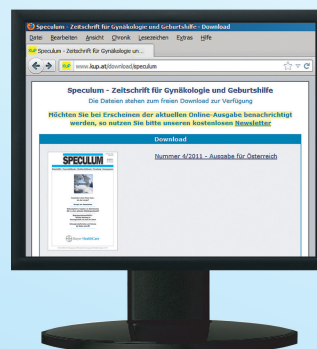
Abo-Bestellung unter: www.kup.at/abo

Preis: EUR 36,– (Studentenrabatt 50 %)

**Für Ihr
Bücherregal:
Die Printversion**



**Für Ihr
elektronisches Archiv:
Das e-Journal**



Krause & Pachernegg
GmbH

**Achtung
AKTION**

**Abo e-Journal kostenlos „solange Vorrat reicht“:
www.kup.at/gratis-abo**

Langzeitkontrazeption

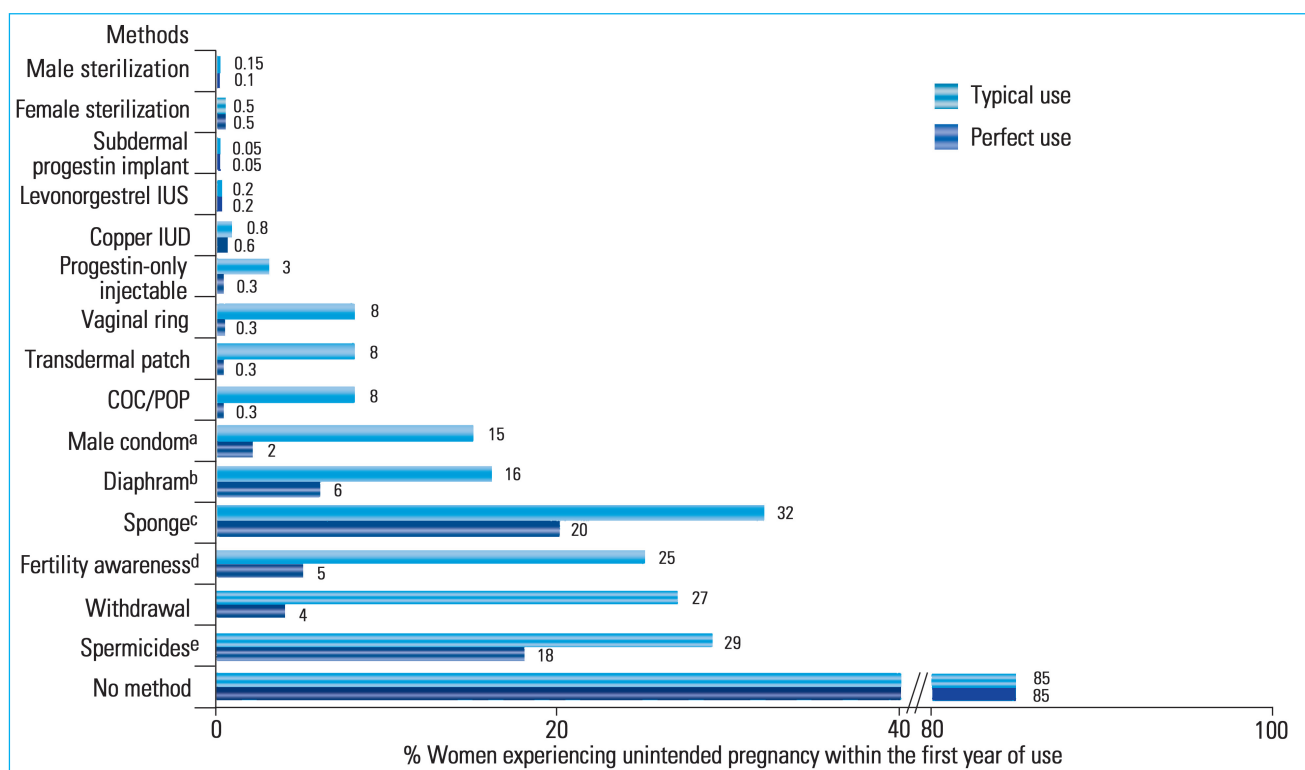
C. Egarter

Schwangerschaftsabbrüche sind sowohl aus medizinischer als vor allem auch aus ethischer Sicht die ungünstigste Form der Schwangerschaftsverhütung. Nach den letzten verfügbaren Schätzungen der WHO beträgt der Prozentsatz an Schwangerschaftsabbrüchen sowohl in den entwickelten als auch in den unterentwickelten Ländern immer noch zwischen 20 und 30 %. Fast alle Kontrazeptionsexperten empfehlen aufgrund dieser insgesamt immer noch unbefriedigenden Situation seit einigen Jahren vor allem den verstärkten Einsatz der sog. „long-acting reversible contraceptives“ (LARC). Definitionsgemäß handelt es sich dabei um

Methoden, die eine Anwendung weniger oft als einmal pro Zyklus (bzw. Monat) notwendig machen, und man zählt dazu:

- Kupferspiralen
- Hormonspiralen (Mirena®)
- 3-Monats-Spritzen (Depocon®, Sayana®)
- Subdermale Implantate (ImplanonNXT®)

Einer der Gründe für die Empfehlung der Experten ist die außergewöhnliche Effizienz der LARC-Methoden. Wie ein Überblick aus 2011 erneut demonstriert (Abb. 1), werden in dieser neuesten Zusammenstellung ImplanonNXT® und Mirena® sogar bereits als sicherer als die Sterilisation angeführt, da es hier beispielsweise nicht zu Einnah-



1. Effizienz kontrazeptiver Methoden. Mit Genehmigung von Oxford University Press aus: [Blumenthal PD et al. 2011].

^a Without spermicides. ^b With spermicidal jelly or cream. ^c In parous women [nulliparous women: 16 % (typical) and 9 % (perfect)]. ^d Typical use for all couples using fertility awareness methods; perfect use for couples using the standard days method, which requires that intercourse be avoided on cycle Days 8–19 (perfect use for couples using 2-day method based on cervical mucus evaluation, 4 %; perfect use for couples using ovulation method, 3 %). ^e Foams, creams, gels, vaginal suppositories and vaginal film.

me- bzw. Anwendungsfehlern kommen kann, die die Sicherheit der Methoden natürlich entsprechend beeinträchtigen.

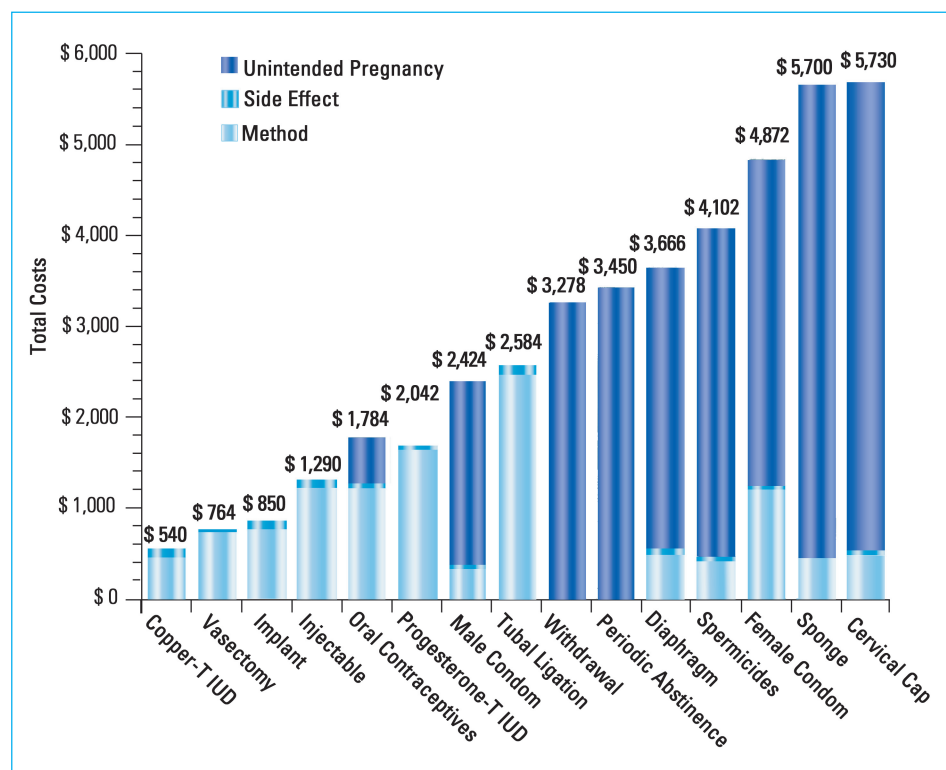
Ein weiterer Grund für die Empfehlung einer breiteren Anwendung der Langzeitmethoden liegt in der Kosteneffizienz. Direkte längere Vergleichsstudien bezüglich der Kosten zwischen den einzelnen Methoden sind aufgrund verschiedener Umstände leider selten; eine der umfangreichsten Berechnungen (Abb. 2), bei der auch die potenziellen Kosten ungeplanter Schwangerschaften miteinbezogen wurden, liegt bereits einige Jahre zurück. Die Relationen der Kosten zwischen den einzelnen Methoden haben sich seither aber wahrscheinlich nicht dramatisch verändert, sodass diese nur extrapoliert werden müssen. Es zeigte sich, dass die gesamten 5-Jahres-Kosten bei den LARC-Methoden mit Abstand am günstigsten sind.

Und schließlich sollte noch das Faktum erwähnt werden, dass eine der wesentlichsten – wenn nicht überhaupt die wichtigste – Komplikationen bei östrogenhaltigen Kontrazeptiva, die Thrombose, bei reinen Progestagen-Applikationen und bei der Kupfer-

spirale keine – oder zumindest nach entsprechenden Metaanalysen – wesentlich geringere Rolle spielt. Die Langzeitmethoden werden deshalb insgesamt als sehr nebenwirkungsarm angesehen.

Blutungsverhalten unter reiner Gestagen-Kontrazeption

Die reinen Progestagen-Methoden haben nur einen Nachteil, nämlich dass vaginale Blutungen nicht vorhersehbar sind und üblicherweise kein regulärer Zyklus besteht. Sowohl die klinischen Studien als auch die Erfahrungen im Praxisalltag haben gezeigt, dass individuell unterschiedliche Blutungsmuster bei den Anwenderinnen auftreten können. Dies können Phasen von längerer Amenorrhö oder Oligomenorrhö sein, zyklische oder nicht-zyklische Blutungen, aber auch verlängerte Blutungen unterschiedlicher Stärke. Diese können teilweise zu einer entsprechenden persönlichen Beeinträchtigung führen. Allerdings sistieren derartige unerwünschte Zusatzblutungen nach längerer Anwendungszeit oft wieder oder können sich durch therapeutische Interventionen beheben lassen.



2. Gesamte 5-Jahres-Kosten verschiedener kontrazeptiver Methoden inklusive Kosten ungeplanter Schwangerschaften. Mit Genehmigung von der American Public Health Association aus: [Trussell J et al. 1995].

Einsparungen im Gesundheitssystem

Dass man mit dem verstärkten Einsatz von Langzeitverhütungsmethoden auch das Gesundheitssystem kostengünstiger gestalten könnte, hat 2010 der nationale Gesundheitsdienst (National Institute for Health and Clinical Excellence [NICE]) in England in einer Untersuchung eindrucksvoll aufgezeigt.

Am meisten würde die Implementierung von entsprechenden Richtlinien im Rahmen der Behandlung des Bluthochdrucks bringen; bereits an 2. Stelle der Kosteneinsparung steht aber die Umsetzung von Expertenempfehlungen hinsichtlich der reversiblen kontrazeptiven Langzeitmethoden (LARCs).

Zusammenfassend ist also festzuhalten, dass natürlich oft für die Entscheidung zur Verwendung einer bestimmten kontrazeptiven Methode die Sicherheit bzw. Effektivität der Methode im Vordergrund steht, gefolgt vom Nebenwirkungsprofil und natürlich den persönlichen Vorlieben. Aus rezenten Untersuchungen weiß man, dass Frauen nach einer ausgewogenen Aufklärung über alle Vor- und Nachteile der einzelnen

Methoden verstärkt zu anderen Methoden als der „Pille“ greifen würden.

LITERATUR:

- Blumenthal PD, Voedisch A, Gemzell-Danielsson K. Strategies to prevent unintended pregnancy: increasing use of long-acting reversible contraception. *Hum Reprod Update* 2011; 17: 121–37.
- Harper CC, Blum M, de Bocanegra HT, et al. Challenges in translating evidence to practice: the provision of intrauterine contraception. *Obstet Gynecol* 2008; 111: 1359–69.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Long-acting reversible contraception (CG030). NICE, 2005. www.nice.org.uk/CG030
- Rabe T, et al. 50 Years Oral Hormonal Contraception. *Reprod Med Endocrinol* 2011; 8 (Special Issue 1).
- Trussell J, Leveque JA, Koenig JD, et al. The economic value of contraception: a comparison of 15 methods. *Am J Public Health* 1995; 85: 494–503.

Korrespondenzadresse:

*Univ.-Prof. Dr. Christian Egarter
Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin
Universitätsklinik für Frauenheilkunde
Medizinische Universität Wien
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
E-Mail:
christian.egarter@meduniwien.ac.at*

Sinnhaftigkeit der antibiotischen Single-shot-Prophylaxe durch prospektive Studie bestätigt

A. Witt

Antibiotic Prophylaxis Before Surgery vs After Cord Clamping in Elective Cesarean Delivery

A Double-blind, Prospective, Randomized, Placebo-Controlled Trial

Armin Witt, MD; Mehmet Döner, MD; Ljubomir Petricevic, MD; Angelika Berger, MD; Peter Germann, MD; Georg Heinze, PhD; Clemens Tempfer, MD, MBA

Context: Perioperative antibiotic prophylaxis during elective cesarean delivery at term to reduce postoperative maternal infectious morbidity is generally used but may not be effective on the basis of the available data. Also, the optimal timing of prophylactic antibiotic administration is unclear.

Objective: To compare the effectiveness of cefazolin administered before skin incision vs cefazolin administered after umbilical cord clamping vs placebo in a 3-arm randomized trial. The primary objective of the study was to compare postoperative infectious morbidity, defined as wound infection, endometritis, or urinary tract infection (primary end point), in women with cefazolin vs placebo. The comparison between the 2 arms administering cefazolin before skin incision vs after umbilical cord clamping was a secondary end point.

Design: Double-blind, prospective, randomized, placebo-controlled trial.

Setting: The Department of Obstetrics and Gynecology, Medical University of Vienna, Vienna, Austria.

Patients: We recruited 1112 women undergoing elective cesarean delivery at term from March 1, 2004, through January 31, 2010.

Interventions: In group 1, cefazolin (2 g) was administered 20 to 30 minutes before skin incision. In group 2, cefazolin (2 g) was administered immediately after clamping of the cord. In group 3, placebo was administered before skin incision.

Results: The primary outcome was observed in 18 of 370 women in group 1 (4.9%) and in 14 of 371 women in group 2 (3.8%), whereas it was noted in 45 of 371 women in group 3 (12.1%) ($P < .001$ for group 1 plus group 2 vs group 3). The number needed to treat to avoid 1 primary outcome was 13 (95% CI, 9 to 24). Between groups 1 and 2, there was no statistically significant difference regarding postoperative infectious morbidity ($P = .60$).

Conclusion: We were able to demonstrate the usefulness in elective cesarean delivery of prophylactic cefazolin vs placebo in reducing postoperative maternal infectious morbidity.

Trial Registration: clinicaltrials.gov Identifier: NCT01248078

Arch Surg. 2011;146(12):1404-1409

Die Schnittenbindung ist der häufigste Risikofaktor für eine maternale postpartale Infektion mit einer in der Literatur beschriebenen Rate von 18–38 % [1]. Das Potenzial einer antibiotischen Prophylaxe wurde ausführlich studiert, in 2 Metaanalysen der Cochrane Library [2, 3] zusammengefasst und im Jahr 2010 aktualisiert [4]. Die Antibiotikaprophylaxe brachte demnach, bezo-

gen auf die Inzidenz einer Endometritis, eine Reduktion um 66–75 %. Aus diesem Grund wurde der Schluss gezogen, dass weitere placebokontrollierte Studien ethisch nicht mehr gerechtfertigt seien. Die größte Studie in dieser Metaanalyse umfasste jedoch lediglich 115 Frauen in der Kontrollgruppe sowie 117 in der Verumgruppe [5]. Im Gegensatz dazu gibt es einige Arbeitsgruppen, welche die Rechtfertigung einer

Antibiotikaprophylaxe infrage stellen [3, 6, 7]. Die aktuellste Publikation in diesem Zusammenhang konnte bei der bisher größten Studienpopulation ($n = 480$) ebenfalls keinen Vorteil der antimikrobiellen Prophylaxe gegenüber der Kontrollgruppe erarbeiten [8].

Der Sammelbegriff Infektion nach Schnittpunktschnitt umfasst unterschiedlichste klinische Krankheitsbilder wie Fieber, Wundinfektion, Endometritis, Bakteriämie, Harnwegsinfekte und andere Infektionen wie pelvine Abszesse, septischer Schock, Pneumonie, nekrotisierende Faszitis u. a. [2, 3]. Ohne Prophylaxe ergab die Metaanalyse der Cochrane Library eine Inzidenz für Endometritiden von 9,2 % in der Gruppe der elektiven Sectiones, in der Gruppe der nicht-elektiven und Akutsectiones sogar eine Inzidenz von durchschnittlich 28,6 % [3]. Diese Zahlen machen deutlich, dass die nicht-elektive Sectio einen wesentlichen Risikofaktor für eine postoperative Infektion darstellt. Aber selbst für die elektive Sectio erscheint die Infektionsrate von 9,2 % relativ hoch.

Ein wesentlicher Faktor in Bezug auf die Effektivität einer antibiotischen perioperativen Prophylaxe sind neben der Kosten-Nutzen-Rechnung und der Art der Applikation (parenteral, peroral) selbstverständlich die Wahl des Antibiotikums und der Zeitpunkt bzw. die Frequenz der Gabe. Die am häufigsten verwendeten Substanzen in den bisherigen Studien waren Aminopenicillin, Acylaminopenicillin, Cephalosporin der 1. Generation und Metronidazol. Ein ideales Antibiotikum sollte folgende Kriterien erfüllen:

- Aktiv gegen einen Großteil der möglichen Erreger
- Adäquate Serum- und Gewebespiegel
- Nicht assoziiert mit einer hohen Resistenzrate
- Kostengünstig
- Gut tolerierbar
- In großen placebokontrollierten Studien als effektiv erwiesen

Bezüglich des Zeitpunktes und der Frequenz der Applikation tendierte man in den vergangenen Jahren generell im operativen Be-

reich zum so genannten Singleshot, welcher üblicherweise 30 Minuten vor dem Hautschnitt verabreicht wird. Bei der Schnittpunktschnittentbindung wird das Antibiotikum seit 1978 in nahezu allen publizierten Studien unmittelbar nach der Abnabelung verabreicht, davor wurde die Prophylaxe ebenso vor dem Hautschnitt gegeben. Diese ziemlich abrupte Änderung des Verabreichungszeitpunktes begründete sich auf eine Publikation, bei der im Rahmen einer prospektiven, randomisierten, placebokontrollierten Studie an 114 Patientinnen die Verwendung von Ampicillin vor dem Hautschnitt gegenüber der Applikation nach der Abnabelung keine Unterschiede hinsichtlich der maternalen Mortalität ergab [9]. Um eine mögliche Selektion der Darmkeime zu vermeiden, entschloss man sich demnach zur Applikation nach der Abnabelung. Dieses Vorgehen steht jedoch im Gegensatz zur üblichen Antibiotikaprophylaxe bei anderen operativen Eingriffen (30 Minuten vor dem Hautschnitt). Leider gab es seither keine ausreichend große Studie, welche die Effektivität der Gabe vor Hautschnitt gegenüber nach Abnabelung überprüfte.

In der vorliegenden Studie wurde eben diese von der Cochrane Library als besonders wichtig eingestufte Fragestellung an einer ausreichend großen Fallzahl untersucht. Das von uns eingesetzte Cephalosporin der 1. Generation erfüllte alle wichtigen Kriterien im Sinne der Fragestellung.

Darüber hinaus wurde nochmals, an einem entsprechend großen Patientenkollektiv, die Wertigkeit der Antibiotikaprophylaxe in Abhängigkeit vom Applikationszeitpunkt überprüft.

Wie in der Zusammenfassung des Abstracts beschrieben, konnten wir die Sinnhaftigkeit der Singleshot-Prophylaxe mit Cefazolin gegenüber Placebo bei der elektiven Sectio am Termin eindeutig bestätigen. Hinsichtlich des optimalen Zeitpunktes der Verabreichung zeigte sich in Bezug auf die Outcome-Parameter kein Unterschied.

Die vorliegende Arbeit fließt bereits in diverser Metaanalysen ein und wird diese Fragestellung wohl endgültig beantworten.



Kommentar des Herausgebers:

Es ist für eine wissenschaftliche Einrichtung gelegentlich wichtig, etwas, was „ohnehin alle schon wissen“, durch solide Daten zu untermauern.

Das ist für die Antibiotikaprophylaxe bei geplanten Sectiones durch Prof. Witt in der Arbeit „Antibiotic Prophylaxis Before Surgery vs After Cord Clamping in Elective Cesarean Delivery“ [Witt A, et al. Arch Surg 2011; 146: 1404–9] in methodisch einwandfreier Art gelungen:

Eine Single-shot-Antibiotikaprophylaxe führt auch bei der elektiven Sectio am Termin – egal wann sie appliziert wird – zu einer Reduktion der Infektionsrate und sollte daher routinemäßig uneingeschränkt verabreicht werden.

*o. Univ.-Prof. Dr. Peter Husslein
Vorstand der Universitätsklinik für Frauenheilkunde*

LITERATUR:

1. Henderson E, Love EJ. Incidence of hospital-acquired infections associated with caesarean section. J Hosp Infect 1995; 29: 245–55.
2. Hopkins L, Smaill F. Antibiotic prophylaxis regimens and drugs for caesarean section. Cochrane Database Syst Rev 2000 (2): CD001136.
3. Smaill F, Hofmeyr GJ. Antibiotic prophylaxis for caesarean section. Cochrane Database Syst Rev 2000 (2): CD000933.
4. Smaill FM, Gyte GM. Antibiotic prophylaxis versus no prophylaxis for preventing infection after caesarean section. Cochrane Database Syst Rev 2010 (1): CD007482.
5. Mahomed K. A double-blind randomized controlled trial on the use of prophylactic antibiotics in patients undergoing elective caesarean section. Br J Obstet Gynaecol 1988; 95: 689–92.
6. Yip SK, Lau TK, Rogers MS. A study on prophylactic antibiotics in caesarean sections – is it worthwhile? Acta Obstet Gynecol Scand 1997; 76: 547–9.

7. Rizk DE, Nsanze H, Mabrouk MH, et al. Systemic antibiotic prophylaxis in elective caesarean delivery. Int J Gynaecol Obstet 1998; 61: 245–51.

8. Bagratee JS, Moodley J, Kleinschmidt I, et al. A randomised controlled trial of antibiotic prophylaxis in elective caesarean delivery. BJOG 2001; 108: 143–8.

9. Gordon HR, Phelps D, Blanchard K. Prophylactic caesarean section antibiotics: maternal and neonatal morbidity before or after cord clamping. Obstet Gynecol 1979; 53: 151–6.

Korrespondenzadresse:

*Univ.-Prof. Dr. Armin Witt
Universitätsklinik für Frauenheilkunde
Medizinische Universität Wien
A-1090 Wien
Währinger Gürtel 18–20
E-Mail: armin.witt@meduniwien.ac.at*

Pharma-News

Neu in Österreich: Mirena® EvoInserter™ Einfacher. Schneller. Bequemer.

Der neue Ein-Hand-Inserter für das Levonorgestrel-Intrauterinsystem (LNG-IUS) Mirena® bietet eine Reihe an Neuerungen: Der Durchmesser des Applikationsröhrchens wurde reduziert, ebenso sind die Rückholfäden jetzt weicher bzw. dünner und im Inserter integriert. Abgerundete Seitenarme und die doppelseitige Skalierung des Insertionsröhrchens zeichnen den neuen EvoInserter™ weiters aus. Durch das optimierte ergonomische Design liegt der Inserter besser in der Hand und die Hormonspirale kann sicher mit nur einer Hand platziert werden.

Die Hormonspirale Mirena® ist seit fast 15 Jahren in Österreich erhältlich und hat sich zu einer der beliebtesten Formen der Langzeitverhütung entwickelt. Die Hormonspirale kann von Frauen in verschiedenen Altersgruppen und in unterschiedlichen Lebensphasen angewendet werden. Mit dem neuen Mirena® EvoInserter™ bietet Bayer Healthcare den Gynäkologen in Österreich nun erstmals einen „echten“ Ein-Hand-Inserter für die Insertion des IUS Mirena®:

- Der reduzierte Durchmesser des Applikationsröhrchens (nun 4,4 mm) sowie die abgerundeten Seitenarme des IUS, die nun einen glatten Abschluss des Applikationsröhrchens bilden, erleichtern das Einführen.
- Durch die automatische horizontale Ausrichtung der Hormonspirale in der Packung ist eine Korrektur bzw. Kontrolle der Ausrichtung der Mirena®-Arme nicht mehr notwendig.
- Die doppelseitige Skalierung des Insertionsröhrchens begünstigt die Insertion auch bei retrovertiertem Uterus.
- Die Rückholfäden sind weicher bzw. dünner und im Inserter integriert (nicht sichtbar). Das Laden des Inserters erfolgt nun ausschließlich über den Schieber. Das frühere Laden des Inserters mittels Spannung der Fäden entfällt ab sofort. Das

Insertionsverfahren selbst bleibt dabei unverändert.

- Das IUS kann nicht mehr zu tief in das Einführungsrohr gezogen werden. Daher entfällt etwaiges Nachjustieren!
- Der EvoInserter™ ist NICHT reloadable.

Mit entsprechender Beratung kann das levonorgestrelhaltige IUS Mirena® eine sinnvolle und wirksame Alternative zu anderen verfügbaren Kontrazeptiva darstellen. Der Lebensstil vieler Frauen ist nicht selten von Unregelmäßigkeiten geprägt. Das kann in weiterer Folge zu Compliance-Problemen bei der Verhütung führen. Mirena® zählt mit einem Pearl-Index von 0,2 zu den zuverlässigsten Verhütungsmethoden*, die derzeit auf dem österreichischen Markt verfügbar sind. Gleich nach der Insertion des hormonhaltigen IUS ist ein sofortiger Schutz vor einer ungewollten Schwangerschaft gewährleistet, der 5 Jahre lang anhält. Die Anwendung von Mirena® beeinflusst nicht den Verlauf der späteren Fertilität. Außerdem kann Mirena® zur Therapie der Hypermenorrhö eingesetzt werden; die Blutungen werden kürzer und leichter – die Stärke der Menstruationsblutungen nimmt im Durchschnitt um 88 % bis zum Ende des 3. Menstruationszyklus ab. Mirena® lindert auch dysmenorrhöische Beschwerden.

* Fachinformation Mirena, September 2011.

Wesentlich ist dabei, wie bei jedem Verhütungsmittel, die umfassende Beratung durch den Gynäkologen. Dazu zählt auch die Information über die verschiedenen Möglichkeiten einer medikamentösen Vorbereitung, die das Einsetzen der Hormonspirale möglichst schmerzfrei gestalten können. Dies betrifft sehr häufig Frauen, die noch keine vaginale Geburt hatten. Hier ist das Risiko für Schmerzen bei der Insertion durch den engeren Zervixkanal erhöht, weshalb ein medikamentöses Zervix-Priming bzw. eine intrazervikale Lokalanästhesie und in Einzelfällen auch eine kurze Vollnarkose eine zusätzliche Option sein können.

Die auf den ersten Blick vermeintlich hohen Kosten für das Einlagen der Hormon-

** Durchschnittswert bzw. AVPP (Stand der Preise November 2011).

spirale verteilen sich auf eine Liegedauer von üblicherweise 5 Jahre und liegen mit ca. € 7 pro Monat** unter denen vieler anderer hormoneller Verhütungsmethoden.

Siehe Fachinformation auf der 2. Umschlagseite

Weitere Informationen:



Bayer HealthCare

Bayer Austria Ges.m.b.H.
Mag. Daniela Benischek
Bayer HealthCare Produktmanagerin
A-1160 Wien, Herbststraße 6–10
Tel.: +43 1 71146-3206
Fax: +43 1 71146-3209
E-Mail: daniela.benischek@bayer.com
Internet: www.bayerhealthcare.at

1112.0221.L.WH.Mirena

Hinweise für Autoren – Richtlinien für die Abfassung von Manuskripten

1. Allgemeines

Das Journal SPECULUM veröffentlicht Originalarbeiten, Übersichten, Fallberichte, Kurzberichte sowie Kommentare aus allen Bereichen, die die Geburtshilfe, Frauenheilkunde und Strahlenheilkunde betreffen. Experimentelle Untersuchungen sollten einen direkten klinischen Bezug aufweisen. Die Manuskripte werden zur Begutachtung auf eine mögliche Publikation unter dem Einverständnis angenommen, dass diese außer in Form eines Abstracts bislang noch nicht publiziert oder zur Veröffentlichung bei einer anderen Zeitschrift eingereicht wurden und dass die Publikation von allen Autoren genehmigt wurde. Neben der Publikation im Journal werden alle Beiträge in der Artikeldatenbank auf der Homepage des Verlages veröffentlicht. Mit der Annahme der Publikation geht das Urheberrecht automatisch an den Verlag über. Alle wissenschaftlichen Beiträge unterliegen einem Begutachtungsprozess durch das Editorial Board oder durch externe Begutachter.

2. Aufbau des Manuskripts

Das Manuskript sollte folgende Teile beinhalten:

- Titel der Arbeit (ohne Abkürzungen) + Kurztitel
- Vornamen und Namen aller Autoren
- Deutsche **Zusammenfassung** (max. 25 Manuskriptzeilen)
- **Einleitung:** Beschreibung von Hintergrund und Zweck der Studie. Abkürzungen müssen bei ihrem ersten Erscheinen im Text erklärt werden.
- **Patienten und Methoden:** Präzise Beschreibung der untersuchten Patientengruppen, der vorgenommenen Untersuchungsmethoden, der Geräte und Materialien sowie der verwendeten statistischen Verfahren. Medikamente werden mit internationalen Freinamen („generic names“) erwähnt.
- **Ergebnisse:** Enthält die beobachteten, durch statistische Methoden gesicherten Ergebnisse, ohne diese jedoch zu diskutieren. Numerische Daten, die in Tabellen oder Abbildungen angeführt werden, sollten im Text nicht wiederholt werden.
- **Diskussion:** Hier sollten die Ergebnisse zusammengefasst, mit bisherigem Wissen verglichen sowie mögliche Schlussfolgerungen gezogen werden.
- **Relevanz für die Praxis:** Hier sollen in 3–5 Stichpunkten oder Kernsätzen die praxisrelevanten Aussagen des Beitrages zusammengefasst werden. Online ist die Praxisrelevanz neben Volltext und Summary über einen direkten Link abrufbar!
- **Literatur:** Die Literaturstellen sind nach der Reihenfolge ihres Erscheinens im Text zu ordnen und fortlaufend (mit arabischen Ziffern) zu nummerieren. Im Text werden die Nummern des Literaturverzeichnisses in eckigen Klammern [] angeführt. Das Literaturverzeichnis soll nur im Text angeführte Arbeiten enthalten und max. 30, bei Übersichten max. 90 Stellen beinhalten. Die Titel der Zeitschriften müssen entsprechend dem Index Medicus abgekürzt sein und das Literaturverzeichnis sollte folgende Form haben (in Anlehnung an: Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Br Med J 1982; 284: 1766–70):

Zeitschriften:

1. Sator K, Sator MO. Stellenwert der Adipositas in der Kinderwunschbehandlung. Speculum 2005; 23 (4): 7–9.

Bücher:

2. Atteneder M. Duplexsonographie der peripheren Venen. In: Katzenschlager B, Atteneder M, Hirschl M, Ugurluoglu A (eds). Duplexsonographie der Gefäße. 3. Aufl. Verlag Krause & Pachernegg, Gablitz, 2007; 59–76.

- **Geschlechterbezeichnung:** Zur leichteren Lesbarkeit der Beiträge wird bei Personenbezeichnungen in der Regel die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils weibliche und männliche Personen gemeint.
- **Interessenkonflikt:** Bitte geben Sie evtl. bestehende Interessenkonflikte, die sich auf die Gegenwart und die letzten 3 zurückliegenden Jahre beziehen, an.

Beispiele:

- Interessenkonflikt: Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.
- Interessenkonflikt: Der korrespondierende Autor weist auf folgende Bezeichnung hin: Prof. Dr. Mustermann ist als Referent für die Firma XY tätig / erhält ein Beraterhonorar von der Firma XY.
- **Rechtschreibung:** Deutsche Rechtschreibung, nach Duden und Psychyrembel.

3. Abbildungen, Tabellen, Filmsequenzen

Bitte verzichten Sie auf Abbildungen, die bereits in anderen Medien publiziert wurden. Wenn dies nicht möglich ist, so fragen wir gerne für Sie wegen einer **Nachdruckgenehmigung** an; diese kann **kostenpflichtig** sein!

- Tabellen und Abbildungen: Werden auf gesonderten Blättern, fortlaufend nummeriert, dazu gesondert die entsprechenden Legenden eingereicht. Alle verwendeten Abkürzungen und Symbole müssen in den Legenden erklärt sein. Bei Übersendung von Abbildungen per E-Mail müssen diese mind. 300 dpi Auflösung aufweisen und in eigenen Dateien als *.jpg, *.tif oder *.eps abgespeichert sein.
- Abbildungen mit Filmsequenzen: Bei Übersendung von Filmsequenzen per E-Mail oder auf CD-ROM sollen diese als *.avi abgespeichert sein, das Standbild zur jeweiligen Sequenz als *.jpg, *.tif oder *.eps. Wichtige Stellen sollten ggf. mit Hinweis Pfeilen gekennzeichnet sein!

4. Einsendung von Manuskripten

Das Manuskript sollte auf DIN A4-Standardpapier mit Laserdrucker ausgedruckt werden, mit beidseitig breitem Rand, 1½-zeilig. Die Einreichung des Manuskripts erfolgt in einfacher Ausfertigung an den Verlag; eine Einreichung per E-Mail ist erwünscht. Auch bei Einreichung per E-Mail bitte unbedingt ein Manuskript per Post zusenden, da durch die Übertragung Fehler entstehen können!

5. Korrekturfahren

Der federführende Autor erhält nach der Annahme des Manuskripts zur Publikation eine Druckfahne zur Korrektur zugesandt. Die Fahnenkorrekturen sind auf die durch den Satz entstandenen Fehler zu beschränken und in einem angemessenen Zeitraum (2 Wochen) an den Verlag zu retournieren.

6. Autorenexemplare

Der federführende Autor erhält 10 komplette Belegexemplare.

**Krause & Pachernegg GmbH,
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10
Tel. 0043(0)2231/61258-0
Fax 0043(0)2231/61258-10**

Homepage: www.kup.at/speculum

... wenn schon sparen – dann nur mit den Pillen in



Bayer-Qualität



Alle 3
Drospirenon-Pillen
zum günstigsten Preis

* Berechnung auf Basis 3x21 Yirala®/Aliane®
(Yirala®/Aliane® 3x21 €31,95 AVPP, Yasmin®/Yasminelle® 3x21 €43,95 AVPP)
Preisdifferenz Eloine® zu Yaz® (auf Basis AVPP): 1x28 €3,90 (31 %), 3x28 €11,45 (33 %)
Preisdifferenz Yirala®/Aliane® zu Yasmin®/Yasminelle® (auf Basis AVPP): 1x21 €3,95 (34 %), 3x21 €12,00 (38 %)
Yirala®/Aliane®: 1x21 €11,50 AVPP, 3x21 €31,95 AVPP
Eloine®: 1x28 €12,50 AVPP, 3x28 €34,95 AVPP
(Stand WV März 2012)

Bis zu -38%
Preisdifferenz zu
den Originalen!

easypharm
einfach. gesund. aus Österreich



Yirala/Yasmin 0,03 mg/3 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Tablette enthält 0,030 mg Ethinylestradiol und 3 mg Drospirenon. Sonstiger Bestandteil: Lactose 46 mg. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Tablettenkern: Lactose-Monohydrat, Maisstärke, vorverkleisterte Maisstärke, Povidon K 25, Magnesiumstearat, Tablettenhülle: Hypromellose, Macrogol 6000, Talkum, Titandioxid, Eisenoxid gelb. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Gestagene und Estrogene, fixe Kombinationen. ATC Code: G03AA12. **Anwendungsgebiete:** Orale Kontrazeption. **Gegenanzeigen:** Kombinierte orale Kontrazeptiva (KOK) dürfen nicht bei Vorliegen einer der unten angeführten Zustände angewandt werden. Sollte eine der aufgelisteten Bedingungen zum ersten Mal während der Einnahme eines KOKs auftreten, muss die Einnahme sofort beendet werden. Bestehende oder vorausgegangene venöse Thrombosen (tiefe Venenthrombose, Lungenembolie), Bestehende oder vorausgegangene arterielle Thrombosen (z.B. Myokardinfarkt) oder Prodromalerscheinungen (z.B. Angina pectoris und transitorische ischämische Attacke). Bestehender oder vorausgegangener zerebrovaskulärer Insult. Vorliegen eines schwerwiegenden Risikofaktors oder multipler Risikofaktoren für eine arterielle Thrombose: Diabetes mellitus mit Gefäßveränderungen, schwere Hypertonie, schwere Fettstoffwechselstörung, Angeborene oder erworbene Prädisposition für venöse oder arterielle Thrombosen wie APC-Resistenz, Antithrombin-III-Mangel, Protein-C-Mangel, Protein-S-Mangel, Hyperhomocysteinämie und Antiphospholipidantikörper (Antikardiolipin-Antikörper, Lupus antikoagulans). Pankreatitis oder Pankreatitis in der Anamnese im Zusammenhang mit schwerer Hypertriglyzeridämie. Bestehende oder vorausgegangene schwere Lebererkrankung, solange sich die Leberfunktionswerte noch nicht normalisiert haben. Schwere Niereninsuffizienz oder akutes Nierenversagen. Bestehende oder vorausgegangene Lebertumoren (benigne oder maligne). Bekannte oder vermutete maligne durch Sexualhormone beeinflusste Erkrankungen (z.B. der Genitalorgane oder der Brüste). Diagnostisch nicht abgeklärte vaginale Blutungen. Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen in der Anamnese. Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile von Yirala/Yasmin-Filmtabletten. **Inhaber der Zulassung:** Bayer Austria Ges.m.b.H., Herbststraße 6-10, 1160 Wien. **Verschreibungs-/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. **Stand der Information:** Mai 2011

Aliane/Yasminelle 0,02 mg/3 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Tablette enthält 0,020 mg Ethinylestradiol (als Betadex Clathrat) und 3 mg Drospirenon. Sonstiger Bestandteil: 46 mg Lactose. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Tablettenkern: Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Magnesiumstearat, Tablettenhülle: Hypromellose, Talkum, Titandioxid, Eisenoxid rot. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Gestagene und Estrogene, fixe Kombinationen. ATC Code: G03AA12. **Anwendungsgebiete:** Orale Kontrazeption. **Gegenanzeigen:** Kombinierte orale Kontrazeptiva (KOK) dürfen nicht bei Vorliegen einer der unten angeführten Bedingungen angewandt werden. Sollte eine der aufgelisteten Bedingungen zum ersten Mal während der Einnahme eines KOKs auftreten, muss die Einnahme sofort beendet werden: bestehende oder vorausgegangene venöse Thrombosen (tiefe Venenthrombose, Lungenembolie); bestehende oder vorausgegangene arterielle Thrombosen (z.B. Myokardinfarkt) oder Prodromalerscheinungen (z.B. Angina pectoris und transitorische ischämische Attacke); bestehendes oder vorausgegangenes zerebrovaskuläres Ereignis; Vorliegen eines schwerwiegenden Risikofaktors oder multipler Risikofaktoren für eine arterielle Thrombose: Diabetes mellitus mit Gefäßveränderungen; schwere Hypertonie; schwere Fettstoffwechselstörung; angeborene oder erworbene Prädisposition für venöse oder arterielle Thrombosen wie APC-Resistenz, Antithrombin-III-Mangel, Protein-C-Mangel, Protein-S-Mangel, Hyperhomocysteinämie und Antiphospholipidantikörper (Antikardiolipin-Antikörper, Lupus antikoagulans). Pankreatitis oder Pankreatitis in der Anamnese im Zusammenhang mit schwerer Hypertriglyzeridämie; bestehende oder vorausgegangene schwere Lebererkrankung, solange sich die Leberfunktionswerte noch nicht normalisiert haben; schwere Niereninsuffizienz oder akutes Nierenversagen; bestehende oder vorausgegangene Lebertumoren (benigne oder maligne); bekannte oder vermutete maligne durch Geschlechtshormone beeinflusste Erkrankungen (z.B. der Genitalorgane oder der Brüste); diagnostisch nicht abgeklärte vaginale Blutungen; Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen in der Anamnese; Überempfindlichkeit gegen einen der arzneilich wirksamen Bestandteile oder einen der sonstigen Bestandteile von Aliane/Yasminelle-Filmtabletten. **Inhaber der Zulassung:** Bayer Austria Ges.m.b.H., Herbststraße 6-10, 1160 Wien. **Verschreibungs-/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. **Stand der Information:** Oktober 2011

Eloine/Yaz 0,02 mg/3 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 24 hellrosa Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält 0,020 mg Ethinylestradiol (als Betadex Clathrat) und 3 mg Drospirenon. Sonstiger Bestandteil: 46 mg Lactose. 4 weiße (unwirksame) Placebo-Filmtabletten: Die Tabletten enthalten keinen Wirkstoff. Sonstiger Bestandteil: 50 mg Lactose. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Wirkstoffhaltige Filmtabletten (hellrosa): Tablettenkern: Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Magnesiumstearat. Tablettenfilmbügelzug: Hypromellose, Talkum, Titandioxid, Eisenoxid, rot. Placebo-Filmtabletten (weiß): Tablettenkern: Lactose-Monohydrat, Povidon K25, Maisstärke, Magnesiumstearat. Tablettenfilmbügelzug: Hypromellose, Talkum, Titandioxid. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Gestagene und Estrogene, fixe Kombinationen. ATC Code: G03AA12. **Anwendungsgebiete:** Orale Kontrazeption. **Gegenanzeigen:** Kombinierte orale Kontrazeptiva (KOK) dürfen bei Vorliegen einer der folgenden Erkrankungen nicht angewandt werden. Sollte eine dieser Erkrankungen zum ersten Mal während der KOK-Anwendung auftreten, muss die Einnahme sofort beendet werden. Bestehende oder vorausgegangene venöse Thrombosen (tiefe Venenthrombose, Lungenembolie); Bestehende oder vorausgegangene arterielle Thrombosen (z.B. Myokardinfarkt) oder Prodromalerscheinungen (z.B. Angina pectoris und transitorische ischämische Attacke); Bestehender oder vorausgegangener zerebrovaskulärer Insult; Vorliegen eines schwerwiegenden Risikofaktors oder multipler Risikofaktoren für eine arterielle Thrombose: Diabetes mellitus mit Gefäßveränderungen; Schwere Hypertonie; Schwere Fettstoffwechselstörung; Angeborene oder erworbene Prädisposition für venöse oder arterielle Thrombosen wie APC-Resistenz, Antithrombin-III-Mangel, Protein-C-Mangel, Protein-S-Mangel, Hyperhomocysteinämie und Antiphospholipid-Antikörper (Antikardiolipin-Antikörper, Lupus antikoagulans); Pankreatitis oder Pankreatitis in der Anamnese im Zusammenhang mit schwerer Hypertriglyzeridämie; Bestehende oder vorausgegangene schwere Lebererkrankung, solange sich die Leberfunktionswerte noch nicht normalisiert haben; Schwere Niereninsuffizienz oder akutes Nierenversagen; Bestehende oder vorausgegangene Lebertumoren (benigne oder maligne); Bekannte oder vermutete maligne durch Geschlechtshormone beeinflusste Erkrankungen (z.B. der Genitalorgane oder der Brüste); diagnostisch nicht abgeklärte vaginale Blutungen; Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen in der Anamnese; Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile von YAZ-Filmtabletten. **Inhaber der Zulassung:** Bayer Austria Ges.m.b.H., Herbststraße 6-10, 1160 Wien. **Verschreibungs-/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. **Stand der Information:** Juni 2012

1208.0173.LW.2nd brands