

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



Editorial:

Und noch ein paar Kommentare zur Sectio...

„Near miss“ bei Placenta percreta

Das personalisierte Genom

Management rezidivierender Harnwegsinfekte

Modifikation des Brustkrebsrisikos durch Bewegung



Science For A Better Life

Qlaira® – Ein modernes orales Kontrazeptivum



Zur Behandlung starker Menstruationsblutungen zugelassen.



- Als einziges orales Kontrazeptivum in Österreich für die „Behandlung starker Monatsblutungen“ zugelassen¹
- Qlaira® wirkt mit naturidentem Östrogen und bewährtem Dienogest¹
- Das bewährte Dienogest mit dem starken gestagenen Effekt am Endometrium¹
- 4 Phasen – 2 Wirkstoffe: Niedrig und ausgewogen dosiert für einen stabilen Estradiolspiegel über den gesamten Zyklus¹
- Einfache Pilleneinnahme: Durchgehend ohne Pause

www.diepille.at



Science For A Better Life

¹ **Qlaira® Filmtabletten; Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Packung (28 Filmtabletten) beinhaltet in der folgenden Reihenfolge: 2 dunkelgelbe Tabletten mit 3 mg Estradiolvalerat, 5 mittelrote Tabletten mit 2 mg Estradiolvalerat und 2 mg Dienogest, 17 hellgelbe Tabletten mit 2 mg Estradiolvalerat und 3 mg Dienogest, 2 dunkelrote Tabletten mit 1 mg Estradiolvalerat, 2 weiße Tabletten, die keine Wirkstoffe enthalten. Sonstiger Bestandteil: Lactose (nicht mehr als 50 mg pro Tablette). **Liste der sonstigen Bestandteile:** Wirkstoffhaltige Filmtabletten: Tablettenkern: Lactose-Monohydrat, Maisstärke, vorverkleisterte Maisstärke, Povidon 25 (E 1201), Magnesiumstearat (E 572), Tablettenüberzug: Hypromellose Typ 2910 (E 464), Macrogol 6000, Talkum (E 553b), Titandioxid (E 171), Eisenoxid gelb (E 172) und/oder Eisenoxid rot (E 172). Wirkstofffreie Filmtabletten sind: Tablettenkern: Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Povidon 25 (E 1201), Magnesiumstearat (E 572), Tablettenüberzug: Hypromellose Typ 2910 (E 464), Talkum (E 553b), Titandioxid (E 171). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Gestagene und Estrogene, Sequenzialpräparate, ATC-Code: G03AB. **Anwendungsgebiete:** Orale Kontrazeption. Behandlung von starken Menstruationsblutungen bei Frauen ohne organische Erkrankung, die eine orale Kontrazeption anwenden möchten. **Gegenanzeigen:** Kombinierte orale Kontrazeptiva (KOK) dürfen bei Vorliegen einer der folgenden Erkrankungen nicht angewendet werden. Wenn eine dieser Erkrankungen während der KOK-Anwendung zum ersten Mal auftritt, muss das Arzneimittel sofort abgesetzt werden: Bestehende oder vorausgegangene venöse Thrombosen (tiefe Venenthrombose, Lungenembolie); Bestehende oder vorausgegangene arterielle Thrombosen (z. B. Myokardinfarkt) oder deren Prodromalstadien

(z. B. Angina pectoris und transitorische ischämische Attacke); Bestehender oder vorausgegangener zerebrovaskulärer Insult; Vorliegen eines schwerwiegenden Risikofaktors oder mehrerer Risikofaktoren für eine venöse oder eine arterielle Thrombose; Diabetes mellitus mit Gefäßveränderungen, schwere Hypertonie, schwere Dyslipoproteinämie; 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 (Antikardiolipid-Antikörper, Lupus antikoagulans); Bestehende oder vorausgegangene Pankreatitis, wenn diese mit schwerer Hypertriglyceridämie einhergeht; Bestehende oder vorausgegangene schwere Lebererkrankung, solange sich die Leberfunktionswerte nicht normalisiert haben; Bestehende oder vorausgegangene Lebertumoren (benigne oder maligne); Bekannte oder vermutete sexualhormonabhängige maligne Tumoren (z. B. der Genitalorgane oder der Brust); Diagnostisch nicht abgeklärte vaginale Blutungen; Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen in der Anamnese; Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile. **Inhaber der Zulassung:** Bayer Austria Ges.m.b.H., Herbststraße 6-10, 1160 Wien. **Verschreibungspflicht/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 2010

P. Husslein

Editorial: Und noch ein paar Kommentare zur Sectio Seite 5

H. Husslein, K. Chalubinski

„Near miss“ bei Placenta percreta mit Risikoanamnese – ein Fallbericht Seite 7

B. Streubel

Das personalisierte Genom Seite 11

E. Hanzal

Aktuelles Management des rezidivierenden Harnwegsinfektes Seite 14

D. Muin

Modifikation des Brustkrebsrisikos durch Bewegung Seite 18

Pharma-News

Neu in der YAZ®-Fachinformation: Das 24/4-Tage Einnahmeschema von YAZ® sichert höhere ovarielle Suppression – auch bei Einnahmefehlern [1, 2] Seite 22

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.



EINE BESINNliche, RUHIGE WEIHNACHTSZEIT!

**WÜNSCHEN IHNEN
DER HERAUSGEBER UND DIE CHEFREDAKTEURIN DES
SPECULUMS**

P. HUSSLEIN

K. CHALUBINSKI

Editorial

Und noch ein paar Kommentare zur Sectio...

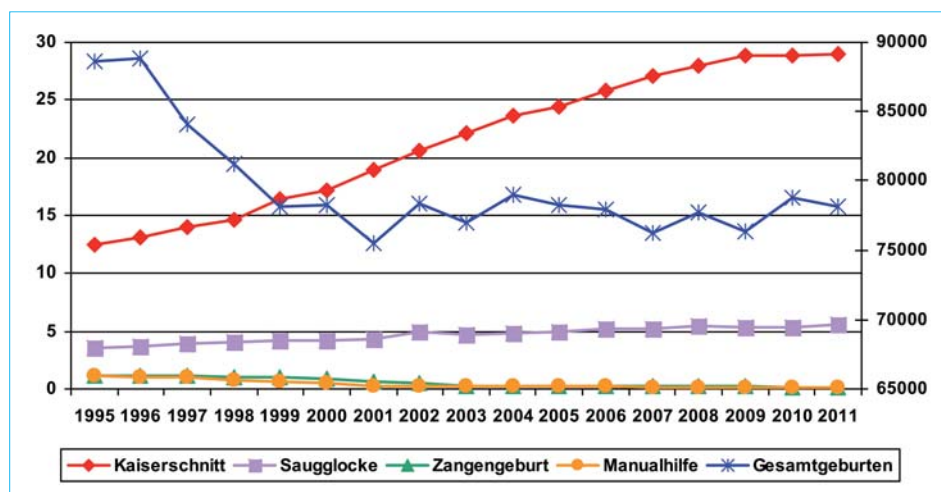
P. Husslein

- Univ.-Prof. Dr. Martin Langer hat es auf den Punkt gebracht: „Die Entscheidung für einen Geburtsmodus wird nach dem Modell des ‚shared decision making‘ vor dem Hintergrund der Werthaltungen der Patientin ablaufen“ [1].

Dies sei an die Adresse der Gesundheitspolitik gerichtet, die sich wesentlich lohnenderen Themen im Bereich der Geburtshilfe und Neonatologie widmen sollte, wie z. B. der Bereitstellung von ausreichend Neonatologie-Intensiv- bzw. Intermediate-Care-Betten, einer strafferen Regulierung der *In-vitro*-Fertilisation, um die Anzahl unnötiger Mehrlingsschwangerschaften zu reduzieren, und Überlegungen zur Legalisierung (unter gleichzeitiger Festlegung von sinnvollen Rahmenbedingungen) für die Eizellspende, um zu verhindern, dass durch Medizintourismus Frauen jenseits des Klimakteriums unter Aufbietung enormer Ressourcen und unter Eingehen inakzeptabler medizinischer Risiken in Österreich betreut werden müssen.

Solche Maßnahmen hätten eine realistische Chance auf Verbesserung der Gesundheit der österreichischen Bevölkerung, während Versuche, die Sectionrate zu drosseln, medizinisch unbedeutend und ohnehin zum Scheitern verurteilt sind.

- Eine elektive Sectio (ohne schwerwiegenden medizinischen Grund) als Ergebnis einer „gemeinsam getroffenen Entscheidung“ zwischen Schwangerer und Geburtshelfer sollte idealerweise nach 39 abgeschlossenen Schwangerschaftswochen, nie jedoch vor 38 abgeschlossenen Schwangerschaftswochen durchgeführt werden. Damit sind ernste Lungenunreife Probleme beim Neugeborenen weitgehend ausgeschlossen.
- Wenn die Sectionrate – wie in Abbildung 1 dargestellt – steigt und mit großer Wahrscheinlichkeit weiter steigen wird – was kein österreichisches Phänomen, sondern eine Entwicklung der modernen Gesellschaft darstellt –, muss man sich



1. Geburtsstatistik Österreich 1995–2011. Daten: Statistik Austria.

den daraus resultierenden Problemen stellen:

- a) dem „Mangel an vaginalen Geburten“, die zur Ausbildung zur Verfügung stehen, und
- b) der frühzeitigen Erkennung der einzigen wirklichen medizinischen Problematik einer steigenden Sectiofrequenz: der Zunahme der Inzidenz von Plazentationsstörungen bei einer nachfolgenden Schwangerschaft.

Letzterem Problem widmet sich ein Fallbericht im vorliegenden Heft.

- Jede Schwangere mit Zustand nach Sectio muss im niedergelassenen Bereich dahingehend gescreent werden, ob die Plazenta im Bereich der alten Sectionarben inseriert ist. Das ist ein zumutbarer, im niedergelassenen Bereich leicht erfüllbarer Auftrag.
- Die weitere Abklärung sollte dann in einem dafür spezialisierten Zentrum erfolgen, um das Risiko der nachfolgenden Geburt – sei es der Versuch einer vaginalen Geburt oder ein Wiederholungskaiserschnitt – so gering wie möglich zu halten. Erst nach dieser Abklärung kann über den Ort der zweiten Geburt entschieden werden.
- Alle Schwangeren mit Plazentationsstörung müssen an ein Zentrum mit ent-

sprechender Erfahrung und einer zur Lösung der manchmal sehr dramatischen Blutungsprobleme vorhandenen Infrastruktur transferiert werden.

„Dann wird auch die Sectionate ein zweitrangiges Problem werden und man wird die unaufgeregte Position von Cyr (2006) einnehmen können, der vorschlug: ‚[...] lassen wir die Sectionaten ihre Höhe selbst finden‘“ [1].

LITERATUR:

1. Langer M. Gasteditorial: Die Sectionate: ein Problem der modernen Geburtshilfe? Speculum 2012; 30 (2): 4–6.



o. Univ.-Prof. Dr. Peter Husslein

*Vorstand der Univ.-Klinik für
Frauenheilkunde Wien*

„Near miss“ bei Placenta percreta mit Risiko- anamnese – ein Fallbericht

H. Husslein, K. Chalubinski

Einleitung

Die Inzidenz einer Placenta accreta/increta/percreta hat in den vergangenen 20 Jahren, großteils als Resultat der steigenden Sectio-rate, von ca. 1:2500 auf 1:530 Schwangere zugenommen [1]. Die Placenta praevia ist der bedeutendste Risikofaktor für das Vorliegen einer invasiven Plazentation (Tab. 1) [2, 3].

Die große Gefahr der Plazentationsstörungen stellt die massive mütterliche Blutung dar, welche zum hämorrhagischen Schock mit allen Folgeproblemen wie DIC, Nierenversagen, ARDS und selten zum mütterlichen Tod führen kann [4, 5].

Das Management von Schwangerschaften mit Plazentationsstörungen variiert weltweit. Aufgrund fehlender prospektiv-randomisierter Studien basiert das Management meist auf der Grundlage von Fallserien, klinischer Erfahrung und internationalen Leitlinien. Trotz fehlender Konformität des Managements ist dennoch in den vergangenen Jahren klar geworden, dass der wichtigste Faktor für ein letztendlich erfolgreiches Management eine frühzeitige Diagnose einer Plazentationsstörung ist: Durch eine frühzeitige Diagnosestellung kann eine Planung des Managements erfol-

gen. Nur so kann gewährleistet werden, dass die Entbindung in einem geburts-hilflichen Zentrum mit adäquater personeller und apparativer Ausstattung durchgeführt wird. Dieses Vorgehen reduziert nachweislich den mütterlichen Blutverlust und damit auch die mütterliche Morbidität und Mortalität [6, 7].

Insbesondere beim Vorliegen von Risikofaktoren (jeglicher operativer Eingriff am Uterus, insbesondere die Sectio Caesarea) muss daher im Rahmen der ärztlichen Schwangerenbetreuung auf die Lokalisation und, wenn möglich, auf Invasionszeichen der Plazenta geachtet werden. Ist die normalerweise im abdominalen Ultraschall darstellbare Trennschicht zwischen Uterus und Plazenta nicht abgrenzbar, unterbrochen oder nicht beurteilbar, sollte in jedem Fall eine weitere Abklärung in einem spezialisierten Zentrum zwischen Schwangerschaftswoche (SSW) 28+0 und 32+0 veranlasst werden [8–10].

Nur durch eine solche gezielte und rechtzeitige Abklärung des Risikokollektivs kann die Häufigkeit von unerwarteten, lebensbedrohlichen Blutungen und anschließenden Notfallhysterektomien unter personell und apparativ suboptimalen Bedingungen reduziert werden.

Tabelle 1: Häufigkeit einer invasiven Plazentationsstörung bei Placenta praevia

Placenta praevia ohne Voroperation am Uterus	Placenta praevia + St.p. 1 Sectio	Placenta praevia + St.p. 2 Sectiones	Placenta praevia + St.p. 3 Sectiones	Placenta praevia + St.p. ≥ 4 Sectiones
1–5 %	11–25 %	35–37 %	40 %	50–67 %

Fallbericht

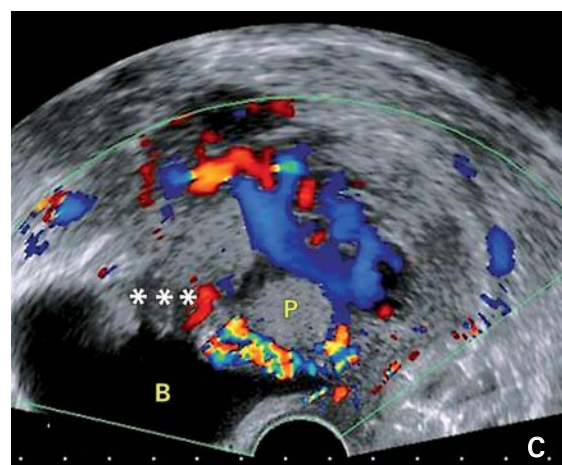
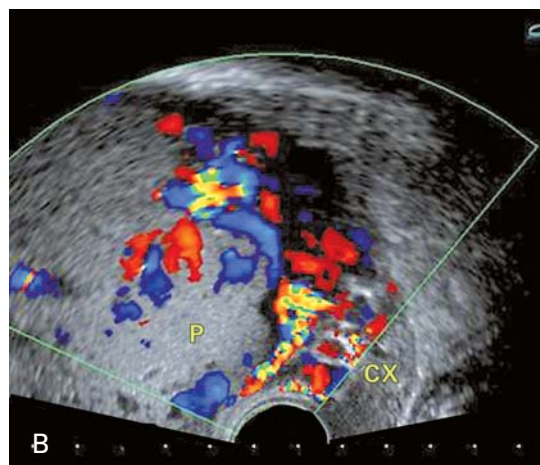
Eine 44-jährige Gravida 3, Para 2, wurde erstmals in der SSW 9+0 zur Geburtsanmeldung an unserer Abteilung vorstellig. Im Rahmen dieser Untersuchung wurde die Anamnese erhoben und es erfolgte eine Aufklärung über routinemäßig vorgesehene Folgeuntersuchungen. Bei der Patientin waren 2 Kaiserschnitte (7 und 9 Jahre zurückliegend, wegen Querlage und Übertragung bei St.p. Sectio) sowie ein Gestationsdiabetes im Rahmen der letzten Schwangerschaft bekannt. Die Risikofaktoren wurden in dem Ambulanzprotokoll adäquat dokumentiert.

Auf Wunsch der Mutter wurden ein First-Trimester-Screening in der SSW 12+0 und ein Organscreening in SSW 18+0 durchgeführt. Bei beiden Untersuchungen wurden keine fetale Auffälligkeiten festgestellt, jedoch wurde erstmals eine Placenta praevia diagnostiziert und korrekt dokumentiert.

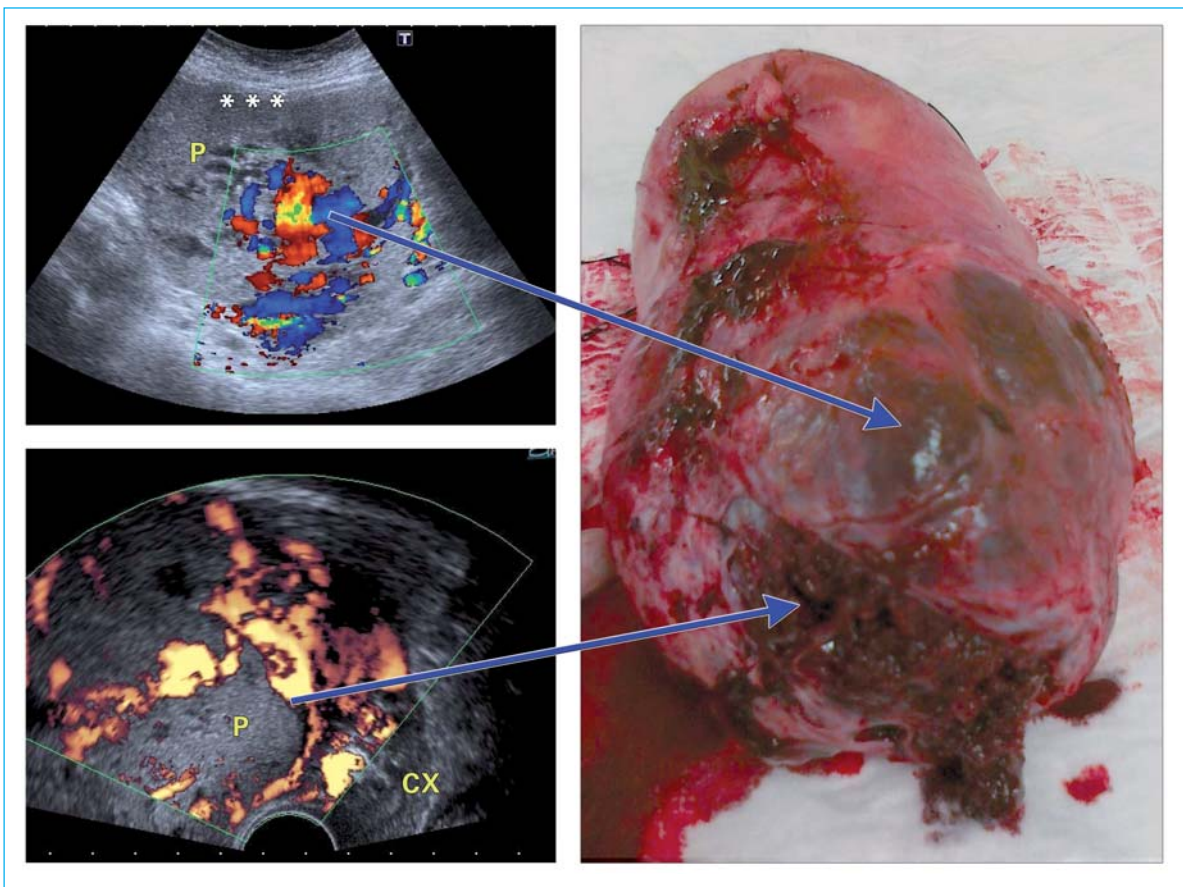
Auch die Tatsache, dass bei der Patientin bereits 2 Sectiones in der Anamnese bekannt waren, wurde im Befund vermerkt. Die Mutter wurde zwecks Terminvereinbarung an die Risikoschwangeren-Ambulanz unseres Hauses weitergeleitet, wo sie jedoch nicht mehr vorstellig wurde. Aus diesem Grund wurde eine spezielle Ultraschalluntersuchung bezüglich Plazentationsstörung, welche wir bei allen Risikopatientinnen in der SSW 28+0 bis 32+0 durchführen, verabsäumt. Unglücklicherweise fiel dies bei uns nicht auf und die Schwangere wurde trotz maximaler Risikokonstellation nicht einberufen. Auch der niedergelassene Frauenarzt hat das Bestehen der Placenta praevia > SSW 32 nicht vermerkt und uns die Risikopatientin nicht zugewiesen.

Die Schwangere kam erst in SSW 36+0 neuerlich in unsere Ambulanz zwecks Sectioterminisierung. Bei einer exakten Ultraschalluntersuchung der Plazenta, welche das untere Uterinsegment komplett ausfüllte, war die Haftfläche kaum von der myometranen Schicht abgrenzbar, lediglich die Serosa darstellbar und die retrovesikale Zone z. T. durch hypervaskuläres Mapping ersetzt (Abb. 1). Zudem waren mehrere intraplazentare Lakunen nachweisbar (Abb. 2). Dieser Befund sprach für eine incret-percrete Plazentainvasion.

Aufgrund der fortgeschrittenen Schwangerschaft wurde die Patientin umgehend stationär aufgenommen, interdisziplinär vorgestellt und eine sorgfältige Operationsvorbereitung für die Re-Re-Sectio für den darauffolgenden Tag veranlasst. Eine Hysterektomie *post sectionem*, sofern sich die



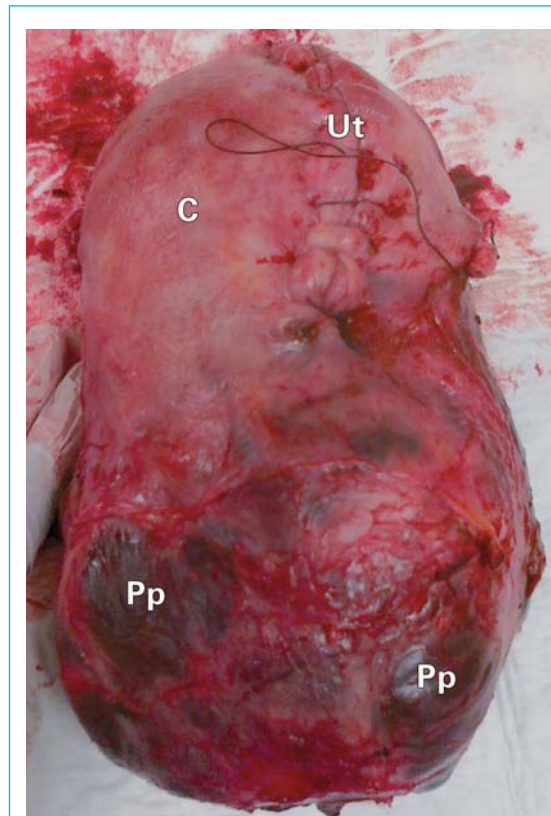
1. Placenta praevia percreta. (A) B-Bild – Grenzverlust Plazenta/Myometrium; (B) Hypervaskularisation und Gefäßlakunen; (C) retrovesikale Serosa, gefäßdurchsetzt. P: Plazenta; CX: Zervix, B: Blase; M: Myometrium; ***: Grenzverlust



2. Vergleich: Sonomorphologie und Präparat (Uterus p. extirp.).
P: Plazenta; CX: Zervix; ***: Grenzverlust.

Verdachtsdiagnose intraoperativ bestätigt, wurde mit „informed consent“ der Patientin ebenfalls eingeplant.

Der operative Zugang erfolgte, wie in solchen Fällen üblich, per medianer UB-Laparotomie; der Situs zeigte eine sehr ausgeprägte percreta Invasion, sodass die Uterotomie längs-korporal in oberer Uterushälfte erfolgte (Abb. 3). Das Neugeborene mit 2820 g, 49 cm, Apgar 9/10/10, NApH = 7,37, wurde kurz zur Observation auf der Neonatologie aufgenommen und danach in stabilem Zustand ins Kinderzimmer transferrt. Der postoperative Verlauf gestaltete sich komplikationslos und die Patientin und ihr Kind konnten am 6. postoperativen Tag entlassen werden.



3. Uteruspräparat – anteriore Ansicht. C: Corpus uteri; Ut: korporale Uterotomie in oberer Uterushälfte (Verschluss erfolgt provisorisch zwecks Blutstillung vor der Exstirpation uteri); Pp: Placenta percreta (Invasion bis zur Serosa).

Schlussfolgerung

Wir schildern einen Fall einer Placenta percreta, bei welchem nur durch Glück eine potenzielle Katastrophe verhindert werden konnte. Die Patientin wurde trotz bekannter Risikofaktoren nicht zeitgerecht bezüglich einer möglichen Plazentationsstörung evaluiert und die Placenta percreta erst im Rahmen der Sectioterminisierung in der SSW 36+0 diagnostiziert. Dieser Zeitpunkt ist bei Patientinnen mit Risikofaktoren für ein invasives Plazentawachstum, insbesondere bei gleichzeitig vorliegender Placenta praevia, **deutlich zu spät**.

Wie bereits zuvor berichtet, schlagen wir eine sonographische Spezialuntersuchung bei Risikopatientinnen mit unklarem Plazentabefund in der SSW 28+0 bis 32+0 vor [8]. Eine Abklärung in diesem Zeitraum scheint insbesondere aufgrund des häufigeren Auftretens von Frühgeburten bei Pati-

entinnen mit Placenta accreta/increta/percreta besonders wichtig. Die Frühgeburtlichkeit ist in diesem Kollektiv um das 12-Fache erhöht und beträgt 10,7 % im Vergleich zu 1 % in der Normalbevölkerung [11].

In unserem Fall hat die Patientin aufgrund eines organisatorischen Problems bzw. einer Fehlkommunikation keinen Plazenta-screening-Termin erhalten, obwohl dies routinemäßig vorgesehen wäre. Durch die letztendlich zufällig rechtzeitig gestellte Verdachtsdiagnose konnte in diesem Fall durch die sofortige Vorbereitung einer Sectio/Hysterektomie am Folgetag unter Miteinbeziehung der Anästhesie, Pädiatrie und einem über diesbezüglich viel Erfahrung verfügenden Operationsteam der Eingriff ohne Komplikationen und mit einem in solchen Fällen nur „mäßigen“ Blutverlust von 2100 ml durchgeführt werden. Sowohl Mutter als auch Kind waren wohlauf und konnten unsere Abteilung gemeinsam verlassen.

Wir präsentieren diesen Fall, um noch einmal explizit darauf hinzuweisen, dass bei Patientinnen mit einer Risikoanamnese ein besonderes Augenmerk auf die Lokalisation der Plazenta und auf mögliche Zeichen eines invasiven Wachstums gelegt werden muss. Nur durch ein frühzeitiges Erkennen einer Plazentationsstörung kann das Management adäquat geplant und dadurch die mütterliche Morbidität gesenkt werden.

LITERATUR:

1. Wu S, Kocherginsky M, Hibbard JU. Abnormal placentation: twenty-year analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 1458–61.
2. Silver RM, Landon MB, Rouse DJ, et al.; National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Maternal morbidity associated with multiple repeat cesarean deliveries. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 1226–32.
3. Miller DA, Chollet JA, Goodwin TM. Clinical risk factors for placenta previa-placenta accreta. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 210–4.
4. O'Brien JM, Barton JR, Donaldson ES. The management of placenta percreta: conservative and operative strategies. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 1632–8.
5. Glaze S, Ekwala P, Roberts G, et al. Peripartum hysterectomy: 1999 to 2006. *Obstet Gynecol* 2008; 111: 732–8.
6. Chestnut DH, Dewan DM, Redick LF, et al. Anesthetic management for obstetric hysterectomy: a multi-institutional study. *Anesthesiology* 1989; 70: 607–10.
7. Landon MB, Hauth JC, Leveno KJ, et al.; National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Maternal and perinatal outcomes associated with a trial of labor after prior cesarean delivery. *N Engl J Med* 2004; 351: 2581–9.
8. Husslein H, Chalubinski K. Plazentationsstörung in Zusammenhang mit zunehmender Sectiorate. *Speculum* 2010 (Österreich); 28 (4): 20–4.
9. Comstock CH. Antenatal diagnosis of placenta accreta: a review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 26: 89–96.
10. Yang JJ, Lim YK, Kim HS, et al. Sonographic findings of placental lacunae and the prediction of adherent placenta in women with placenta previa totalis and prior Cesarean section. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 28: 178–82.
11. Gielchinsky Y, Mankuta D, Rojansky N, et al. Perinatal outcome of pregnancies complicated by placenta accreta. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 527–30.

Korrespondenzadresse:

Dr. Heinrich Husslein, p.LLM
 Universitätsklinik für Frauenheilkunde
 Medizinische Universität Wien
 A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
 E-Mail:
heinrich.husslein@meduniwien.ac.at

Das personalisierte Genom

B. Streubel

Im Jahr 2001 gelang nach langjährigen, multinationalen Bemühungen die erfolgreiche Entschlüsselung des menschlichen Genoms. Das Jahr 2008 gilt als Startpunkt der personalisierten Genomanalysen, da hier erstmals das Genom einer Person, nämlich des Entdeckers der chemischen DNA-Struktur, James Watson, vollständig sequenziert wurde. Ein wesentlicher Unterschied zur Genomsequenzierung im Jahr 2001 war hierbei, dass im Gegensatz zu der konventionellen Sangersequenzierung eine neue Sequenzierungstechnologie, die so genannte massive Parallelsequenzierung, zur Verfügung stand, die diese personalisierte Genomanalyse erst ermöglichte. Während die Entschlüsselung des menschlichen Genoms in den Jahren 1990–2001 mehrere Milliarden Dollar kostete, sind die Kosten für Genomuntersuchungen mittlerweile dermaßen gefallen, dass die neuen Technologien bereits in die Routinelabordiagnostik Einzug gehalten und dabei neue Möglichkeiten, z. B. bei der non-invasiven Pränataltestung, eröffnet haben.

Grundlagen

Das humane Genom stellt die Grundlage für den Bauplan des Menschen dar und definiert alle Körperfunktionen. Kein Bauplan gleicht exakt dem anderen, die Übereinstimmung ist jedoch sehr hoch und liegt bei ungefähr 99,5 %. Die interindividuellen Abweichungen beinhalten sowohl kleine Zugewinne/Verluste chromosomalen Materials als auch Änderungen in der Sequenzabfolge des genetischen Codes (Polymorphismen und Mutationen). Neben den „normalen“ Schwankungen des genetischen Codes, die uns alle einzigartig machen, kann es auch zu krankmachenden Veränderungen kommen. Krankmachende Mutationen in einem Gen können unter anderem zu monogenen Erbkrankheiten führen, wie z. B. der zystischen Fibrose. Bei den so genannten chromosomalen Erkrankungen können Zugewinn/Verluste ganzer Chromosomen (z. B. Trisomie 21) bzw. Teile von Chromosomen (z. B. Mikrodeletionssyndrome) vorliegen.

Alt versus Neu

Konventionelle Untersuchungstechniken verlangten bisher zumeist eine gezielte Fragestellung. Insbesondere war es im Routinealltag hinsichtlich des Verdachts auf eine

genetische Erkrankung unrealistisch, eine Vielzahl von Genen zu untersuchen, weil es zu ressourcenintensiv war. Durch die zwangsläufige Fokussierung auf eine klar umrissene klinische Fragestellung war auch die Beratungssituation überschaubar.

Mittlerweile haben sich die Spielregeln insofern geändert, als es nunmehr möglich ist, Ratsuchende genomweit in hoher Auflösung zu untersuchen. DNA-Microarrays können mittlerweile als State of the Art bei postnatalen zytogenetischen Fragestellungen angesehen werden und halten auch als „second-tier test“ in der Pränataldiagnostik Einzug. Die Sequenzanalyse aller Gene (Exomanalyse) kann inzwischen als labor-technisch ähnlich aufwendig angesehen werden wie die Analyse eines einzigen größeren Gens mittels konventioneller Techniken. Schon aus Kostengründen werden die neuen Sequenzierungstechniken zwangsläufig die alten Techniken verdrängen und somit ist eine Auseinandersetzung mit dem Technologiefortschritt notwendig.

Wie funktioniert es?

Mehrere Hochdurchsatzsequenzierungstechnologien (Massenparallelsequenzierungen) ste-

hen bereits zur Verfügung, die mehrere gemeinsame Arbeitsschritte aufweisen:

1. Die DNA wird in kleine Bruchstücke geschnitten und die freien Enden mit Adaptern versehen.
2. Die Fragmente werden über Adapter an einer festen Oberfläche verankert.
3. Die verankerten Fragmente müssen vervielfacht werden, um genügend Signalarstärke für die Auslesung zu erzielen.
4. Die eigentliche Sequenzierungsreaktion findet statt, wobei unterschiedliche Plattformen unterschiedliche Systeme verwenden. Der Sequenzstrang wird komplementär nachgebaut und hierbei die eingebauten Bausteine abgelesen. Die Auslesung kann optisch erfolgen (Fluoreszenzsignale) oder auch über andere Technologien bei neueren Generationen, z. B. über pH-Schwankungen. Dabei können die Sequenzen von beiden Richtungen gelesen werden.
5. Die einzelnen Sequenzen werden wie bei einem Puzzle im Computer zum Gesamtgenom zusammengesetzt und mit einem Standardgenom verglichen.

Mittlerweile gibt es schon technische Weiterentwicklungen – insbesondere solche, die eine komplette Durchsequenzierung einzelner Zellen möglich machen sollen. Prinzipiell wurde auch schon gezeigt, dass das fetale Genom non-invasiv aus dem Blut der Mutter analysiert werden kann. Auch wenn die Genomsequenzierung (Sequenzierung des gesamten Erbmateri als, also auch der nicht für Proteine kodierenden Abschnitte) derzeit noch zu teuer ist, kann eine Exomsequenzierung (Sequenzierung aller Exone aller Gene) mit einer möglichen Verarbeitungszeit von einer Woche bei (stark fallenden) Preisen von ca. € 2000 realistisch angesehen werden. Eine Firma erwartet, die Reagenzienkosten für ein Genom im zweiten Halbjahr 2013 auf unter € 1000 zu senken.

Wonach können wir fragen?

Natürlich können unterschiedlichste Fragestellungen mit den neuen Technologien bearbeitet werden. Prinzipiell bleibt jedoch die Fragestellung nach monogenen Erkrankungen als wesentlich für die genetische Beratungssituation bestehen und soll hier näher betrachtet werden. Für eine gezielte Fragestellung, wie zum Beispiel die Frage nach einem Überträgerstatus bei bekannter familiärer Mutation einer monogenen Erkrankung, bleibt die Situation im Sinne einer zweistufigen genetischen Diagnostik gleich. Zuerst

kommt es zu einer Eingrenzung auf ein Kandidatengen, gefolgt von der eigentlichen Laboruntersuchung mit Ergebnismitteilung. Hierbei ist es irrelevant, welche Technik angewandt wird, solange die Qualität den vorgegebenen Standards entspricht.

Allerdings ist in der genetischen Beratungssituation die Eingrenzung auf ein Gen häufig nicht möglich, wie zum Beispiel bei einem kranken Kind mit unklarer genetischer Erkrankung, einem Fetus mit multiplen Fehlbildungen fraglicher genetischer Ursache, multiplen Aborten, Konsanguinität des Paares usw. In all diesen Fällen kann man oftmals keine Priorisierung eines Kandidatengens vornehmen. Durch die neuen Technologien ist dies allerdings nicht notwendig, weil die zweistufige Labordiagnostik auf eine Stufe reduziert werden kann. Dies bedeutet, dass – momentan aus Kostengründen – das Exom (zukünftig vermutlich das Genom) ohne erforderliche Kandidatengenpriorisierung vorab durchsequenziert wird. Somit verschiebt sich die Herausforderung von einer vorgeschalteten klinischen Diagnose vor der Laboruntersuchung zu einer nachgeschalteten Dateninterpretation nach der Laboruntersuchung.

Die Nadel im Heuhaufen

Die Herausforderungen an die Bioinformatik und Dateninterpretation sind sehr hoch. Man muss davon ausgehen, dass jeder Mensch 3–4 Millionen Varianten im Genom aufweist und für eine monogene Erkrankung nur eine Variante relevant ist. Weiters schätzt man die Zahl an monogenen Erkrankungen auf über 5000, wobei die Hälfte noch ungeklärt ist. Somit muss in der Datenanalyse zwangsläufig eine Kandidatenpriorisierung erfolgen, die einerseits automatisiert, andererseits auf die individuelle Fragestellung angepasst ist. Eine grobe Schätzung, dass zumindest 85 % der monogenen Erkrankungen auf eine Veränderung im kodierenden Bereich (d. h. Genabschnitte, die für ein Genprodukt die notwendige Information liefern) zurückzuführen sind, reduziert die Suche vom Gesamtgenom auf 2 % und somit folglich die Variantenanzahl von mehreren Millionen auf unter 50.000. Weitere technische Reduktionen sowie der Ausschluss aller Varianten, die voraussichtlich keinen Effekt auf das Genprodukt haben (stille Mutationen), reduzierten die Anzahl auf ungefähr 5000 Varianten. Ein weiterer wesentlicher Schritt ist der Vergleich mit der In-house-Variantendatenbank sowie öffentlichen Variantendatenbanken, der die Anzahl typischerwei-

se um über 95 % reduziert. Somit bleiben üblicherweise 150–500 Varianten übrig, die potenziell pathogen sind. Ab diesem Schritt wird die individuelle Kandidateneinschränkung wesentlich; das bedeutet, dass für die weitere Analyse die klinischen Informationen aus der Beratung einfließen müssen. Hierbei kommen mehrere Strategien zur Anwendung (u. a. kopplungsbasiert, Homozygotie, *de novo*, doppelter Treffer, Kandidatenselektion). Exemplarisch sei hier die Arbeitshypothese einer Neumutation bei autosomal-dominantem Erbgang angeführt. Die Neumutationsrate beträgt üblicherweise 0–3 Mutationen in der nachfolgenden Generation (bei ansteigender Neumutationsrate ab einem elterlichen Alter von über 30 Jahren); somit ist durch die Sequenzierung eines Betroffenen und beider Elternteile üblicherweise eine sehr rasche Eingrenzung möglich, aber natürlich auch teurer.

Neue Möglichkeiten in der Tumorgenetik

Die neuen Hochdurchsatztechnologien sind nicht nur auf die Detektion von Keimbahnmutationen beschränkt, sondern können auch für die Analyse erworbener Mutationen bei Tumoren angewandt werden. Bei Brustkrebs wurde kürzlich gezeigt, dass das Tumorgenom interindividuell sehr heterogene Mutationsspektren aufweist. Diese Zusatzinformationen werden möglicherweise zukünftig therapierelevant werden, ergänzend zu bereits gut etablierten genetischen Markern wie dem HER2-neu-Status. Der Vorteil der neuen Technologien ist hierbei, dass rasch das individuelle Mutationsspektrum des Tumors ermittelt und somit auch eine Anhäufung weiterer Mutationen im Krankheitsverlauf monitiert werden kann. Eine weitere Option ist auch das „ultra-deep sequencing“, d. h. dass das Tumorgenom vielfach sequenziert wird und somit auch Mutationen in kleinen Subklonen erfasst werden können. Mutationsanalysen sind dabei nicht notwendigerweise auf eine Tumorbiopsie angewiesen, sondern auch an freier Tumor-DNA bestimmbar, die aus einer Blutabnahme der Patienten bestimmt werden kann.

NIPT

Eine in letzter Zeit medial breit diskutierte weitere Anwendung der DNA-Testung an frei im Blutserum vorkommender DNA ist die non-invasive Pränataltestung. Auch hier gibt

es mehrere unterschiedliche Techniken, wobei die meisten Anwendungen die Vorteile der Massensequenzierung ausnützen. Die im Serum vorhandene fragmentierte DNA (anteilig ungefähr 95 % Mutter, 5 % Kind) wird wie oben beschrieben mit einem Adapter verbunden und in weiterer Folge werden die Sequenzen ausgelesen. Die einzelnen Sequenzen werden den jeweiligen Chromosomen zugeordnet und z. B. bei einer Überrepräsentation des kindlichen Chromosoms 21 entsprechend mehr Sequenzen vom Chromosom 21 ausgelesen. Es ist zu erwarten, dass zukünftige non-invasive Tests zumindest ähnliche Parameter aufweisen werden wie ein FISH-Schnelltest und somit Informationen über mehrere Chromosomen in wenigen Tagen liefern können.

Ausblick

Die genetische Labordiagnostik ändert sich momentan grundlegend und wird einen wesentlichen Einfluss auf die klinische Genetik und somit Beratungssituation haben. Unabhängig von der Weiterentwicklung der Technologien wird man mit einem enormen Zugewinn an Informationen konfrontiert werden. Die für die jeweilige Fragestellung und persönliche Situation der Ratsuchenden angepasste Analyse, Interpretation der Daten und Vermittlung der Information wird eine wesentlich größere Herausforderung darstellen als die technische Machbarkeit. Nur durch eine verstärkte interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Frauenärzten, Kinderärzten und Humangenetikern wird sichergestellt werden können, dass die Flut an Informationen, die die neuen Technologien mit sich bringen, auch wirklich zum größtmöglichen Benefit der Patienten führt.

Anmerkung:
Ein Symposium zum Thema
„Next GENERation in der Genetik.
Quo vadis Pränataldiagnostik?“
findet am 12. April 2013 in Wien statt.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. Berthold Streubel
 Universitätsklinik für Frauenheilkunde
 Medizinische Universität Wien
 A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
 E-Mail:
 berthold.streubel@meduniwien.ac.at

Aktuelles Management des rezidivierenden Harnwegsinfektes

E. Hanzal

Wir und die anderen

Der menschliche Körper besteht aus etwa 10 Millionen Millionen (10^{13}) Zellen. Um etwas besser zu veranschaulichen, mit welcher unglaublicher Zahl wir es hier zu tun haben, kann man das Gedankenexperiment heranziehen, nach dem sämtliche Zellen einzeln dicht nebeneinander zu einer Kette aufgereiht eine Länge ergeben, mit der sich die Erde $50\times$ umrunden lässt. Aber das ist nicht der Punkt: Jene Mikroorganismen, die ständig in und auf dem Homo sapiens sapiens leben, ergeben eine $10\times$ längere imaginäre Zellkette und werden auf 10^{14} geschätzt. Dieses so genannte Mikrobiom ist derzeit Gegenstand intensiver Forschungen und es erscheint nicht vermessen anzunehmen, dass sich hier ein Paradigmenwechsel im Verständnis der Humanbiologie ankündigt, der uns helfen wird, Phänomene der Infektiologie und Immunologie besser als bisher zu verstehen [1].

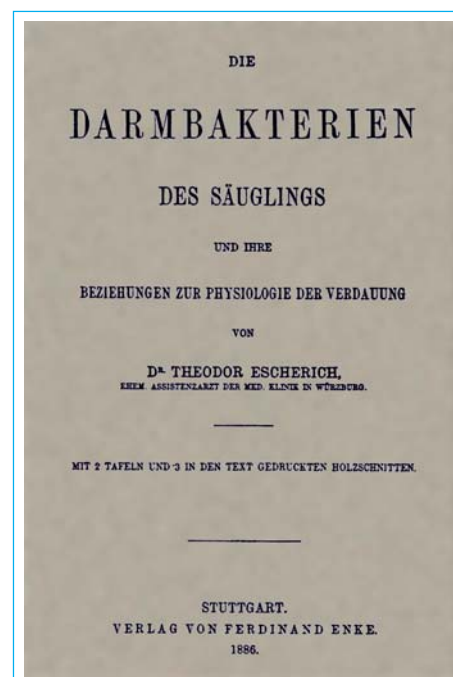
Bereits heute ist aber klar, dass die Anwesenheit von Keimen allein nicht genügt, um die Diagnose einer Infektionskrankheit zu stellen, und auch mit der Einteilung in pathogene und nicht-pathogene Mikroorganismen ist es nicht so einfach. Oder wie erklärt man, dass ein für die Darmgesundheit essenzieller Organismus wie *Escherichia coli* an anderen Stellen des Körpers – etwa in der Blase – gefährliche Infektionen hervorrufen kann? Es spielen hier also Phänomene wie lokale Immunität und Diversität von Mikroorganismen eine zusätzliche wichtige Rolle.

Übrigens dürfte *E. coli* als Modell der mikro- und evolutionsbiologischen Grundlagenforschung einer der am besten bekannten und untersuchten Organismen überhaupt sein. Als dessen Entdecker und Namensgeber mit einer Publikation über die Darmbakterien des Säuglings gilt der Pädiater Theodor Escherich (1857–1911),

der als Professor in Graz und Wien wirkte (Abb. 1).

Harnwegsinfekte

E. coli ist auch jener Erreger, der in 75–90 % der Fälle für Harnwegsinfekte (HWI) mit einer jährlichen Prävalenz von 11 % für eine der häufigsten durch Mikroorganismen hervorgerufenen Krankheiten verantwortlich ist. Das Lebenszeitrisko, an einem HWI zu erkranken, beträgt bei Frauen $> 50\%$, das Verhältnis Frauen:Männer beträgt 8:1 [2]. Die Infektionen werden meist durch einen einzigen Bakterienstamm hervorgerufen, neben *E. coli* kommen auch noch *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Providencia*, *Morganella*, selten auch *B-Streptokokken*, *M. tuberculosis*, *Candida*, verschiedene Viren, Chlamydien, Mycoplas-



1. Monographie von Theodor Escherich aus dem Jahr 1886 über die Darmbakterien des Säuglings, in der jener Organismus erstmals beschrieben wurde, der später nach dem Autor *Escherichia coli* benannt wurde. Quelle: Hans555, Wikimedia Commons, lizenziert unter Creative Commons-Lizenz by-sa/3.0/deed.de, URL: <http://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/deed.de>

Tabelle 1: Risikofaktoren für die Entstehung von Harnwegsinfektionen (nach [5]).

- HWI in der Anamnese
- Häufige oder rezente Kohabitation
- Spermizide Substanzen (Diaphragma)
- Vaginale Untersuchungen (z. B. PAP-Abstrich)
- Restharmengen (bereits ab 30 ml)
- Dauerkatheter
- Operationen
- Bestrahlung
- Diabetes mellitus
- Immunsuppression
- Asymptomatische Bakteriurie

ma und *Schistosoma haematobium* als Auslöser infrage [3]. Einer von vielen Mechanismen der Antibiotikaresistenz von *E. coli* besteht in der Fähigkeit, sich mit einem Biofilm zu schützen, unter dem sich die Keime vermehren, um dann immer wieder hervorzubrechen und Infektionsschübe auszulösen. Diese Eigenschaft wurde im Mausmodell untersucht und konnte besonders für rezidivierende HWIs bedeutsam sein [4]. Auch an den Risikofaktoren kann man die Genderspezifität ablesen (Tab. 1).

Mögliche Komplikationen eines HWI können eine Pyelonephritis (ca. 0,7 % der HWIs), mitunter auch eine Urosepsis sein. Besonders bei postmenopausalen Frauen ist ein Zusammenhang mit einer Harninkontinenz gegeben, weshalb auch der Ausschluss einer Zystitis im Rahmen des Inkontinenzmanagements empfohlen wird [6].

Abklärung

Besonders bei jungen Frauen ist das Kardinalsymptom Dysurie als diagnostisches Kriterium so stark – auch als Selbstdiagnose [7] –, dass meistens nach Ausschluss einer Kolpitis auch schon ohne Harnuntersuchung eine Behandlung begonnen werden kann. Dies gilt insbesondere in der Rezidivsituation. Natürlich bleibt die Harnkultur der Goldstandard, diese ist aber bei der unkomplizierten Primär- und Reinfektion von untergeordneter Bedeutung, während sie ihren Stellenwert vor allem bei Persistenz der Symptome in Kombination mit einer Resistenzbestimmung entfaltet [2, 3, 8]. Die Bedeutung des Harnstreifentests nimmt ab, seit bekannt ist, dass Frauen mit Dysurie auch dann von einer empirischen antibiotischen Behandlung profitieren, wenn dieser negativ ist [9].

Eine Besonderheit stellt die asymptomatische Bakteriurie (ASB) in der Schwangerschaft

dar. Während eine ASB normalerweise nicht behandelt werden muss/soll, ist aufgrund der in der Schwangerschaft hohen Prävalenz der Pyelonephritis (1–2 %) die antibiotische Behandlung inklusive Therapiekontrolle empfehlenswert [10]. Dies bedeutet, dass Schwangere am Ende des ersten Trimenons mittels Harnkultur gescreent, im Fall einer ASB (Keimzahl > 10⁵) antibiotisch behandelt und anschließend wieder mittels Harnkultur kontrolliert werden sollten [11].

Management

Aufgrund der Häufigkeit dieser Infektion gibt es laufend neue Studienergebnisse, die insofern in ihrer Aktualität bedeutsam sind, als sich die Resistenzsituation immer wieder ändern und dadurch Altbewährtes plötzlich inadäquat werden kann. In zahlreichen Ländern, darunter auch in Österreich, werden zunehmend Daten über die Resistenzlage erhoben und ausgewertet, die dazu beitragen können, die Behandlung wirksamer zu gestalten [12].

Es wird daher empfohlen, die Therapie des HWI nach den Kriterien der evidenzbasierten Praxis (EBP) durchzuführen und mindestens einmal jährlich in geeigneten Datenbanken wie UpToDate, ClinicalEvidence oder DynaMed nachzulesen [13–15]. Die Qualität der oft sehr umfangreichen Leitlinien zum Thema HWI ist ebenfalls in hohem Maße von deren Aktualität abhängig, wobei man hier festhalten muss, dass sich mittlerweile eine Methodik, die sich an EBP orientiert, gegenüber dem reinen Konsensus von Experten international durchsetzt (Tab. 2).

Herausforderung Rezidiv

Patientinnen, die unter häufigen Rezidiven leiden, haben oft einen besonders hohen Leidensdruck. Frustrationen stellen sich ein, da ihnen die wiederholten Behandlungen sinnlos erscheinen. Ein erfolgreiches Management des rezidivierenden HWI (rHWI) muss daher zusätzlich ein paar Besonderheiten berücksichtigen.

Zunächst empfiehlt es sich, die Ausgangslage genau zu dokumentieren. Anzahl und Dauer der Infektepisodes, Behandlung und assoziierte Ereignisse sollten so genau wie möglich in einem Tagebuch festgehalten werden. Davon ausgehend können gemeinsam mit der Patientin individuelle Therapieziele – etwa Anzahl von Infektepisodes in einem Zeitraum

Tabelle 2: Auswahl von evidenzbasierten Leitlinien zum Management des Harnwegsinfektes.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (GB)	SIGN 88 Management of suspected bacterial urinary tract infection in adults (2012) [8]
European Association of Urology (EU)	Guidelines on Urological Infections (2011) [3]
Infectious Diseases Society of America, European Society for Microbiology and Infectious Diseases	International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases (2010) [2]
Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (D)	Epidemiologie, Diagnostik, Therapie und Management unkomplizierter bakterieller ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten (S3, 2010) [6]

oder Zeit zwischen Infektepisoden – festgelegt werden. In einem ersten Schritt können Selbstdiagnose und Selbsttherapie zu einem möglichst frühen Zeitpunkt eingesetzt werden. Bei auslösenden Ereignissen (meist Kohabitationen) gibt es mit der Einnahme einer antibiotischen Einmaldosis davor oder danach eine weitere wirksame Möglichkeit zur Reduktion der Infektepisodenfrequenz.

Bringen diese Maßnahmen keinen Erfolg, steht mit einer niedrig dosierten, täglichen, über einen längeren Zeitraum (meist zunächst über 6 Monate) durchgeführten antibiotischen Prophylaxe eine gut überprüfte, nebenwirkungsarme Methode zur Verfügung. Natürlich hängt die Compliance der Betroffenen vom Leidensdruck und der Anzahl der Infektepisoden ab – niemand nimmt gerne lang ein Antibiotikum. Als begleitende Maßnahmen eignen sich die tägliche Einnahme eines Cranberry-Präparates, das offenbar über eine Verringerung der Adhäsion der Bakterien an der Blasenschleimhaut Infektrezidiven vorbeugt, sowie die Gabe von lokalen Östrogenen bei postmenopausalen Patientinnen [6]. Auch eine Immuntherapie mit einem Extrakt aus abgetöteten E.-coli-Stämmen ist verfügbar (OM-89, Uro-Vaxom) und eine randomisierte Studie belegt die Reduktion von Infektepisoden auch für diese Behandlungsform [16].

Die Therapie von Patientinnen mit rHWI ist zeitaufwendig und erfordert regelmäßige Kontrollen mit Tagebuchbesprechungen und Anpassung des Therapieschemas. Dennoch ist in den meisten Fällen mit den genannten Maßnahmen eine deutliche subjektive und objektive Besserung möglich. Auf die Frage der Patientinnen, ob es jemals zu einem vollständigen Verschwinden der Problematik kommen wird, berichte ich jedes Mal aus meiner Erfahrung, dass ich viele Betroffene kenne, bei denen die rHWI – oft durch besondere Er-

eignisse wie Schwangerschaft und Geburt oder andere Änderungen der Lebensumstände – so plötzlich verschwunden ist, wie sie kam. Dieser Eindruck ist natürlich nicht evidenzbasiert.

Zusammenfassung

Harnwegsinfekte gehören aufgrund ihrer Häufigkeit von der Allgemeinmedizin bis zu Spezialprechstunden unterschiedlichster Fächer zum Tagesgeschäft. In den meisten Fällen bereiten Diagnostik und Management keine besonderen Schwierigkeiten. Jede Schwangere sollte am Ende des ersten Trimenons mittels Harnkultur gescreent, bei positivem Befund behandelt und bis zum Verschwinden der ASB kontrolliert werden. Eine besondere Herausforderung stellt das Management des rHWI dar. Durch gute Dokumentation der Infektepisoden, Festlegen eines Behandlungszieles gemeinsam mit der Patientin und Setzen gezielter Maßnahmen können aber auch in diesen schwierigen Fällen befriedigende Therapieerfolge erzielt werden.

LITERATUR:

1. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, et al. The human microbiome project. *Nature* 2007; 449: 804–10.
2. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, et al.; European Society for Microbiology and Infectious Diseases. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis* 2011; 52: e103–e120.
3. Grabe M, Bjerkklund-Johansen TE, Botto H, et al. Guidelines on Urological Infections. European Association of Urology, 2012. http://www.uroweb.org/gls/pdf/17_Urological%20infections_LR%20II.pdf
4. Anderson GG, Palermo JJ, Schilling JD, et al. Intracellular bacterial biofilm-like pods in urinary tract infections. *Science* 2003; 301: 105–7.

5. Acute cystitis in adults. Dynamed, EBSCO Publishing, Ipswich, MA, 1995–2012. Record No. 116894.
6. S-3 Leitlinie AWMF-Register-Nr. 043/044 Harnwegsinfektionen. Epidemiologie, Diagnostik, Therapie und Management unkomplizierter bakterieller ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten. AWMF, 2010. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/043-044.html>.
7. Gupta K, Hooton TM, Roberts PL, et al. Patient-initiated treatment of uncomplicated recurrent urinary tract infections in young women. *Ann Intern Med* 2001; 135: 9–16.
8. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of suspected bacterial urinary tract infection in adults. SIGN, Edinburgh, 2012. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign88.pdf>
9. Richards D, Toop L, Chambers S, et al. Response to antibiotics of women with symptoms of urinary tract infection but negative dipstick urine test results: double blind randomised controlled trial. *BMJ* 2005; 331: 143.
10. Ramakrishnan K, Scheid DC. Diagnosis and management of acute pyelonephritis in adults. *Am Fam Physician* 2005; 71: 933–42.
11. National Guideline Clearing House. Screening for asymptomatic bacteriuria in adults: U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=12619>
12. Akuter Harnwegsinfekt. Medical Dialogue Consensus Statement, 2012. http://www.oeginfekt.at/download/cs-akuter_hwi.pdf
13. UpToDate. <http://www.uptodate.com/index>
14. Clinical Evidence. <http://clinicalevidence.com/x/index.html>
15. Dynamed EBSCOhost. <https://dynamed.ebscohost.com>
16. Jepson RG, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (1): CD001321.
17. Bauer HW, Alloussi S, Egger G, et al.; Multicenter UTI Study Group. A long-term, multicenter, double-blind study of an *Escherichia coli* extract (OM-89) in female patients with recurrent urinary tract infections. *Eur Urol* 2005; 47: 542–8.

Korrespondenzadresse:

Ao. Univ.-Prof. Dr. Engelbert Hanzal
 Universitätsklinik für Frauenheilkunde
 Medizinische Universität Wien
 A-1090 Wien
 Währinger Gürtel 18–20
 E-Mail: engelbert.hanzal@meduniwien.ac.at

45. FORTBILDUNGSTAGUNG FÜR GYNÄKOLOGIE & GEBURTSHILFE OBERGURGL, 3. BIS 8. FEBRUAR 2013



www.gynobergurgl.at

VORTRÄGE

- DYSPLASIE
- ENDOKRINOLOGIE
- GEBURTSHILFE
- INNOVATIVE THERAPIEN
- ONKOLOGIE
- PRÄ- UND PERINATALMEDIZIN
- SENOLOGIE
- ULTRASCHALL
- UROGYNÄKOLOGIE

VERANSTALTER

Univ. Prof. Dr. Günther Häusler
 Univ. Prof. Dr. Clemens Tempfer

WISSENSCHAFTLICHER BEIRAT

Prof. Dr. Wilfried Feichtinger
 o. Prof. Dr. Peter Husslein

KONGRESS-SEKRETARIAT**CONVENTIVE OG**

Leopold-Gattringerstr. 7/10,
 A-2345 Brunn am Gebirge
 Tel: +43-(0) 2236 38 27 32
 Fax: +43-(0) 274 222 201 015
 E-Mail: kongress@gynobergurgl.at

Modifikation des Brustkrebsrisikos durch Bewegung

D. Muin

Bösartige Veränderungen in der weiblichen Brust stellen weltweit den größten Anteil an malignen Neuerkrankungen bei Frauen dar [1, 2]. In Österreich wurden im Jahr 2010 insgesamt 5105 Neuerkrankungen registriert [3], wobei die höchsten Neuerkrankungsraten in den Bundesländern Kärnten und Tirol lagen, die niedrigsten hingegen in Wien und Niederösterreich. Im internationalen Vergleich liegen Österreicherinnen im oberen Mittelfeld der Neuerkrankungsraten [4]. Sowohl Inzidenz- als auch Mortalitätsraten von Brustkrebs unterscheiden sich zwischen Populationsgruppen bis um das 5-Fache [5]. Die höchsten Neuerkrankungsraten konnten im Jahr 2008 in West- und Nordeuropa, Australien und Neuseeland verzeichnet werden, hingegen die niedrigsten in Mittel- und Ostasien und in der pazifischen Inselgruppe Melanesien [6].

Seit den 1980er-Jahren zeichnete sich in den westlichen Industrienationen, wie auch in Japan, ein rapides Ansteigen der Brustkrebsinzidenz ab, welches einerseits auf ein intensiviertes Früherkennungsprogramm zurückzuführen ist, andererseits eine Assoziation mit dem „westlichen Lebensstil“ zu haben scheint: Frauen in der westlichen Welt haben im Vergleich zu jenen aus Entwicklungsländern tendenziell eine frühere Menarche, weniger, aber später einsetzende Schwangerschaften und eine kürzere Stillzeit. Dies in Zusammenhang mit steigenden Zahlen der Adipositas durch geringere körperliche Betätigung und höher-kalorische Ernährung (fett- und glukosereiche sowie prozessierte Nahrungsmittel, Fast-food etc.), einem höheren Alkoholkonsum und vermehrten Therapien mit falsch indizierten oder zu hoch dosierten Hormonsubstitutionen führt bei westlichen Frauen zu einem höheren Risiko der Entstehung von hormonabhängigen Tumoren bis hin zu einer malignen Entartung [7]. Epidemiologische Studien zeigen, dass diese Einflussfaktoren bei Frauen, die ursprünglich aus Regionen mit einer niedrigen Brustkrebsinzidenz stammen und dann in Gebiete wie Nordamerika oder Westeuropa ziehen, welche eine höhere Brustkrebsinzidenz aufweisen, zu einer höheren Häufigkeit von Brustkrebs führen [8, 9]. So konn-

ten Ziegler et al. 1993 belegen, dass asiatisch-amerikanische Frauen in zweiter Generation aus China, Japan oder den Philippinen ein um 60 % höheres Erkrankungsrisiko an Brustkrebs haben als Frauen in erster Generation [10].

Etwa 5 % aller Brustmalignome sind auf genetische Ursachen zurückzuführen, von welchen mindestens 5 verschiedene krankheitsassoziierte Veränderungen bekannt sind [11, 12]. Dazu gehören Mutationen in den Genen BRCA-1, -2, -3 (hereditäres Brust- und Eierstockkrebs-Syndrom), p53 (Li-Fraumeni-Syndrom), PTEN (Cowden-Syndrom) und ATM (Ataxia Telangiectasie). Dem autosomal-dominanten Erbgang der Mutationen in den Genen BRCA-1–3, p53 und PTEN folgend, haben gleichermaßen männliche und weibliche Nachkommen betroffener Mütter oder Väter nach Mendelschen Vererbungsregeln ein empirisches Wiederholungsrisiko von 50 % für eine ebensolche Brusterkrankung. Die brustkrebsassoziierte Veränderung im ATM-Gen folgt einem autosomal-rezessiven Erbgang mit einem Erkrankungsrisiko von 25 % bei Vorliegen zweier veränderter Kopien im Sinne einer Homozygotie.

Weitaus häufigere Ursachen für Brustmalignome scheinen jedoch mit dem Lebensstil zusammenzuhängen und sind daher modifi-

zierbar. Schon in den 1980er-Jahren erkannte man, dass ein Lebensstil, der zu Übergewicht führt, gleichzeitig auch Einfluss auf hormonelle Veränderungen im Reproduktionszyklus nimmt und dadurch die Entstehung von Krebs fördert. Eine der ersten populationswissenschaftlichen Studiengruppen, geleitet von Prof. R. Frisch an der Harvard University, konnte 1980 erstmals einen Konnex zwischen dem Ausmaß an körperlicher Betätigung und dem Brustkrebsrisiko darstellen. Anhand einer prospektiven Kohortenstudie an athletischen versus sportlich inaktiven amerikanischen Universitätsabsolventinnen zeigte sich, dass jene Frauen, welche während der Ausbildungszeit körperlich aktiv (zum Beispiel in Schwimmvereinen) waren, einerseits mindestens bis zur Lebenshälfte eine gute Fitness beibehielten, andererseits ein günstigeres Hormonprofil aufwiesen und dadurch eine halb so hohe Brustkrebsinzidenz hatten als inaktive Gleichaltrige (Odds Ratio = 1,68; 95%-CI: 1,00–3,44). Zu einem günstigen Hormonprofil zählt dabei nicht nur die Reduktion der frei zirkulierenden Sexualhormone, sondern auch all jene Hormone, welche den Zuckerstoffwechsel steuern (Insulin, IGF-1) und bei denen eine Assoziation mit erhöhter Brustkrebsrate nachgewiesen werden konnte. Gewisse reproduktive Merkmale waren jenen Athletinnen gemein, wie etwa ein spätes Alter zum Zeitpunkt der Menarche, eine früher einsetzende Menopause sowie auch ein niedrigerer Body-Mass-Index (BMI) [13, 14]. Auch bei Balletttänzerinnen wurden die protektiven biologischen Eigenschaften der geringeren Exposition der weiblichen Sexualhormone und des Insulins nachgewiesen. 1994 konnte gezeigt werden, dass die vermehrte Anzahl an anovulatorischen Zyklen bei Sportlerinnen mit einer niedrigeren Brustkrebsinzidenz korrelierte. Mindestens 3,8 h Sport pro Woche gingen in der Studie mit einer 60%igen Reduktion von Brustkrebs bei Sportlerinnen einher (Odds Ratio = 0,42; 95%-CI: 0,27–0,64) [15, 16]. Sowohl Östrogen als auch Progesteron hat mitogene Eigenschaften auf das Brustgewebe: Östrogen verursacht die Zellteilung der Milchgänge intralobulär und Progesteron bewirkt eine Zellteilung der terminalen Milchgänge in den Läppchen während der Lutealphase.

Es scheint eine dosisabhängige Relation zwischen dem Ausmaß der sportlichen Aktivität und der Risikoreduktion zu geben: Egal welcher ethnischen Herkunft angehörig, je mehr Lebensjahre hinweg sich eine

Frau sportlich betätigt hat, desto niedriger ist ihr Risikoprofil für Brustkrebs. Günstige Kriterien hatten dabei insbesondere postmenopausale Frauen sowie auch jene mit einem bereits niedrigeren BMI [17].

Bei postmenopausalen Frauen ist vor allem die Umwandlung der adrenalen Androgene zu Östrogen über das Enzym Aromatase, welches sich im Fettgewebe findet, die wichtigste Quelle von Östrogen [18]. Durch Sport in der Menopause kann man nicht nur der Osteoporose vorbeugen, sondern man erzielt auch gleichzeitig durch Reduktion des Fettgewebes eine geringere Bildung des wachstumsfördernden Östrogens. Die Bioverfügbarkeit von Östrogen und Progesteron auf das Brustgewebe wird durch den Serumspiegel des Sexualhormon-bindenden Globulins (SHBG) beeinflusst. Durch Adipositas und Hyperinsulinämie kommt es zu einer Reduktion der Bildung von SHBG in der Leber, infolgedessen steigt die Bioverfügbarkeit der Geschlechtshormone und kann an den Zielorten, u. a. Brust und Endometrium, Zellwachstum stimulieren. Bei postmenopausalen Frauen konnte nach einem 12-monatigen Ausdauertraining (2–3 h/Woche moderates Training) eine Reduktion der endogenen Bioverfügbarkeit der Sexualhormone durch Steigerung von SHBG gezeigt werden [18].

Das erhöhte Brustkrebsrisiko durch Adipositas ist erst in der Postmenopause gegeben [19]. Frauen vor Eintritt in die Menopause haben aufgrund ihrer Fettleibigkeit vermehrt anovulatorische Menstruationszyklen, welche wiederum auf die Brust protektiv wirken. Eine 2008 durchgeführte Metaanalyse zeigte, dass postmenopausale Frauen pro Steigerung von 5 kg/m² an BMI ein um 12 % erhöhtes Brustkrebsrisiko haben [20]. In den vergangenen 30 Jahren konnten viele Studien aufzeigen, dass Frauen, welche einen BMI > 25 kg/m² aufweisen und eine Brustkrebsdiagnose haben, ein höheres Rezidivrisiko und eine geringere 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit haben als normalgewichtige Frauen nach Brustkrebs [21]. Etwa 30–50 % der Todesfälle in der Brustkrebs-Nachsorge fallen zu Lasten des Übergewichtes bei postmenopausalen Frauen [22]. Ähnliche Daten liegen auch für prämenopausale Frauen mit einem BMI > 25 kg/m² vor, deren Mortalitätsrisiko innerhalb von 5 Jahren nach Diagnosestellung um mehr als das Doppelte erhöht ist [23]. Genauso zeigen mehrere Studien, dass Frauen, welche an Gewicht zugelegt hatten, nachdem bei ihnen Brustkrebs diagnostiziert

worden war, vermehrt Rezidive und Sekundärtumoren erleiden [24]. Mehrere Studien zeigen auch eine geringere Wirksamkeit gewisser Therapien (antihormonelle Therapie oder Chemotherapien) bei adipösen Frauen [25, 26].

Patientinnen mit einer Störung im Glukosestoffwechsel haben epidemiologisch vermehrt Malignome. Hyperinsulinämie, eine Glukoseresistenz und infolgedessen Hyperinsulinämie, Stammadipositas mit assoziierten proinflammatorischen Prozessen über vermehrte Bildung von C-reaktivem Protein, Serum-Amyloid, Tumornekrosefaktor alpha und IL-6 [27, 28], vermehrte Umwandlung von Androgenen in Östrogen sowie auch ein höherer Spiegel von Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) haben wachstumsmodulierende Effekte auf Brustkrebszellen und werden daher als wichtige Mechanismen in Hinblick auf Tumorwachstum und -entstehung erachtet. Hyperinsulinämie und IGF-1 induzieren proliferative Zellstörungen und stimulieren die DNA-Synthese sowie die Zellproliferation [29–31]. Patientinnen mit höheren Serumspiegeln von IGF-1 sind mit einem erhöhten Risiko für Brustkrebs assoziiert und haben eine schlechtere Prognose bei Diagnosestellung [21, 22]. Eine begleitende körperliche Aktivität als Zusatztherapie bei Brustkrebs zur Verbesserung des Glukosestoffwechsels und dadurch zur Senkung des Insulinspiegels gilt als wichtiger Ansatz für die Verbesserung des Gesamtüberlebens [32, 33].

Die Beeinflussung des Glukosestoffwechsels durch Bewegung hat neben den Effekten auf die oben beschriebenen Hormone Insulin und IGF-1 noch einen direkten Einfluss auf den Glukosestoffwechsel in Brustkrebszellen und deren Malignität. Földi et al. konnten 2007 aufzeigen, dass das Enzym Transketolase-like-1 (TKTL1) in vielen Brusttumoren überexprimiert ist und damit die Aktivierung des Glukosestoffwechsels über den Pentosephosphatstoffwechselweg (PPW) anzeigt [34]. Die Aktivierung des Pentosephosphatweges geht dabei mit einem invasiven Wachstum und Metastasierung von Krebszellen einher. Gleichzeitig wird über die Aktivierung des Pentosephosphatweges die Radikal- und Apoptoseauslösung gehemmt [35], wodurch diese Krebszellen resistent gegen Therapien werden, die Radikale und Apoptose auslösen (Strahlen- und Chemotherapien). Die Aktivierung des Pentosephosphatstoffwechselweges in Brustkrebszellen wird durch das p53-Protein

und das von ihm gesteuerte TIGAR-Protein durchgeführt [36]. Durch Bewegung wird das für den PPW-Stoffwechselweg nötige Substrat (Glukose) limitiert, weil Glukose und die in Zellen und Organen gespeicherte Glukose in Form des Glykogens durch Sport und Bewegung abgebaut werden und damit eine Aktivierung der Fettverbrennung durchgeführt wird. Unterstützt werden kann dieser positive Effekt der Bewegung durch eine Limitierung von Glukose oder anderen Kohlenhydraten in der Nahrung, da dadurch sowohl der Glukosestoffwechsel in Krebszellen gehemmt werden kann, als auch die mit dem Glukosestoffwechsel assoziierten Hormone wie Insulin und IGF-1 positiv gesteuert werden können. Die Menge an Glukose und Kohlenhydraten in der Nahrung ist von großer Bedeutung. Es konnte gezeigt werden, dass eine Ernährung mit einem hohen Kohlenhydratanteil und einer hohen glykämischen Last bei postmenopausalen Frauen mit einem erhöhten Risiko von ER(–) und ER(–)/PR(–)-Brustkrebs assoziiert war [37]. Dies unterstreicht deutlich, dass mit Bewegung und Ernährung eine Modifikation des Brustkrebsrisikos und des Verlaufs der Erkrankung möglich ist.

Laut dem Center for Disease Control and Prevention (CDC) wird als Primär- und Sekundärprävention von Brustkrebs regelmäßiges moderates Ausdauertraining für mindestens 30 Minuten an mindestens 5 Tagen pro Woche empfohlen, oder ein intensiveres Training für mindestens 20 Minuten an mindestens 3 Tagen pro Woche [38].

LITERATUR:

1. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69–90.
2. Jemal A, Center MM, DeSantis C, et al. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19: 1893–907.
3. Statistik Austria, 2010.
4. Zielonke N. Krebsinzidenz und Krebsmortalität in Österreich. Statistik Austria, Wien, 2012.
5. Key TJ, Verkasalo PK, Banks E. Epidemiology of breast cancer. *Lancet Oncol* 2011; 2: 133–40.
6. Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127: 2893–917.
7. Hortobagyi GN, de la Garza Salazar J, Pritchard K, et al.; ABREAST Investigators. The global breast cancer burden: variations in epidemiology and survival. *Clin Breast Cancer* 2005; 6: 391–401.
8. Parkin DM, Fernández LM. Use of statistics to assess the global burden of breast cancer. *Breast J* 2006; 12 (Suppl 1): S70–S80.

9. Porter P. "Westernizing" women's risks? Breast cancer in lower-income countries. *N Engl J Med* 2008; 358: 213–6.
10. Ziegler RG, Hoover RN, Pike MC, et al. Migration patterns and breast cancer risk in Asian-American women. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 1819–27.
11. Easton DJ. How many more breast cancer predisposition genes are there? *Breast Cancer Res* 1999; 1: 14–7.
12. Ahsan H, Neugut AI, Garbowski GC, et al. Family history of colorectal adenomatous polyps and increased risk for colorectal cancer. *Ann Intern Med* 1998; 128: 900–5.
13. Frisch RE, Hall GM, Aoki TT, et al. Metabolic, endocrine, and reproductive changes of a woman channel swimmer. *Metabolism* 1984; 33: 1106–11.
14. Wyshak G, Frisch RE. Breast cancer among former college athletes compared to non-athletes: a 15-year follow-up. *Br J Cancer* 2000; 82: 726–30.
15. Bernstein L, Henderson BE, Hanisch R, et al. Physical exercise and reduced risk of breast cancer in young women. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 1403–8.
16. Pike MC, Spicer DV, Dahmouch L, et al. Estrogens, progestogens, normal breast cell proliferation, and breast cancer risk. *Epidemiol Rev* 1993; 15: 17–35.
17. Friedenreich CM, Cust AE. Physical activity and breast cancer risk: impact of timing, type and dose of activity and population subgroup effects. *Br J Sports Med* 2008; 42: 636–47.
18. McTiernan A, Tworoger SS, Ulrich CM, et al. Effect of exercise on serum estrogens in postmenopausal women: a 12-month randomized clinical trial. *Cancer Res* 2004; 64: 2923–8.
19. Goodwin PJ, Pritchard KI. Obesity and hormone therapy in breast cancer: an unfinished puzzle. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3405–7.
20. Renehan AG, Tyson M, Egger M, et al. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008; 371: 569–78.
21. Morimoto LM, White E, Chen Z, et al. Obesity, body size, and risk of postmenopausal breast cancer: the Women's Health Initiative (United States). *Cancer Causes Control* 2002; 13: 741–51.
22. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, et al. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003; 348: 1625–38.
23. Daling JR, Malone KE, Doody DR, et al. Relation of body mass index to tumor markers and survival among young women with invasive ductal breast carcinoma. *Cancer* 2001; 92: 720–9.
24. Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, et al. Fast-ing insulin and outcome in early-stage breast cancer: results of a prospective cohort study. *J Clin Oncol* 2002; 20: 42–51.
25. Pfeiler G, Königsberg R, Fesl C, et al. Impact of body mass index on the efficacy of endocrine therapy in premenopausal patients with breast cancer: an analysis of the prospective ABCSG-12 trial. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2653–9.
26. Ewertz M, Jensen MB, Gunnarsdóttir KÁ, et al. Effect of obesity on prognosis after early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29: 25–31.
27. Garofalo C, Koda M, Cascio S, et al. Increased expression of leptin and the leptin receptor as a marker of breast cancer progression: possible role of obesity-related stimuli. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 1447–53.
28. Garofalo C, Surmacz E. Leptin and cancer. *J Cell Physiol* 2006; 207: 12–22.
29. Pollak M. Insulin and insulin-like growth factor signalling in neoplasia. *Nat Rev Cancer* 2008; 8: 915–28.
30. Gray SG, Stenfeldt Mathiasen I, De Meyts P. The insulin-like growth factors and insulin-signaling systems: an appealing target for breast cancer therapy? *Horm Metab Res* 2003; 35: 857–71.
31. Yu H, Rohan T. Role of the insulin-like growth factor family in cancer development and progression. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1472–89.
32. Irwin ML, Smith AW, McTiernan A, et al. Influence of pre- and postdiagnosis physical activity on mortality in breast cancer survivors: the health, eating, activity, and lifestyle study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3958–64.
33. Sternfeld B, Weltzien E, Quesenberry CP Jr, et al. Physical activity and risk of recurrence and mortality in breast cancer survivors: findings from the LACE study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 87–95.
34. Földi M, Stickeler E, Bau L, et al. Transketolase protein TKTL1 overexpression: A potential biomarker and therapeutic target in breast cancer. *Oncol Rep* 2007; 17: 841–5.
35. Vaughn AE, Deshmukh M. Glucose metabolism inhibits apoptosis in neurons and cancer cells by redox inactivation of cytochrome c. *Nat Cell Biol* 2008; 10: 1477–83.
36. Bensaad K, Tsuruta A, Selak MA, et al. TIGAR, a p53-inducible regulator of glycolysis and apoptosis. *Cell* 2006; 126: 107–20.
37. Romieu I, Ferrari P, Rinaldi S, et al. Dietary glycemic index and glycemic load and breast cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Am J Clin Nutr* 2012; 96: 345–55.
38. Centers for Disease Control and Prevention. General physical activities defined by level of intensity (table). http://www.cdc.gov/nccdphp/dnpa/physical/pdf/PA_Intensity_table_2_1.pdf

Korrespondenzadresse:

Dr. Dana Muin

Universitätsklinik für Frauenheilkunde

Medizinische Universität Wien

A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20

E-Mail: dana.muin@meduniwien.ac.at

Pharma-News

Neu in der YAZ®-Fachinformation: Das 24/4-Tage Einnahmeschema von YAZ® sichert höhere ovarielle Suppression – auch bei Einnahmefehlern [1, 2]

Seit September 2008 ist YAZ® in Österreich erhältlich. Die Kombinationspille aus 3 mg Drospirenon und niedrig dosiertem Ethinylestradiol (20 µg) folgt dem 24/4-Tage Einnahmeschema. Dies bedeutet im Vergleich zum 21/7-Tage Einnahmeschema (Yasminelle®) eine zusätzliche dreitägige Einnahme von EE/Drospirenon mit schwach antimineralokortikoider und anti-androgener Gestagenwirkung [1]. Das 24/4-Tage Einnahmeschema von YAZ® bewirkt eine höhere ovarielle Suppression sowie ein selteneres Auftreten von Ovulationen im Anschluss an Dosierfehler im Vergleich zu einer Pille im 21/7-Regime (Yasminelle®) [1, 2].

Die Pille ist nach wie vor das gängigste Verhütungsmittel in Österreich [3]. Über die Hälfte aller verhütenden Frauen nimmt sie täglich ein. 6 von 10 verordneten hormonellen Verhütungsmitteln sind oral. Besonders wichtig sind dabei die Faktoren „Zuverlässigkeit“ und „einfache Handhabung“ [4].

Die neu in die YAZ®-Fachinformation aufgenommenen Studiendaten [1, 2] zeigen den Effekt von YAZ® auf die ovarielle Aktivität im Vergleich zum konventionellen 21/7-Regime (Yasminelle®). An der randomisierten, doppelblinden Parallelgruppen-Studie nahmen gesunde Frauen im Alter von 18 bis 35 Jahren teil. Die ovarielle Funktion wurde mittels transvaginaler Sonographie und Messung der Serumhormonspiegel an bestimmten Tagen des Zyklus erfasst. Nur Frauen, die ovulierten oder follikelartige Strukturen ≥ 15 mm an bzw. vor Tag 23 des Ausgangszyklus ausbildeten ($n = 105$), wurden randomisiert und entweder dem 24/4-Regime ($n = 52$) oder dem 21/7-Regime ($n = 53$) zugeteilt. Die Einnahme der Präparate erfolgte ab dem ersten Tag der Menstruation über insgesamt drei Behandlungszyklen.

Zu Beginn des dritten Zyklus wurden die ersten drei hormonhaltigen Tabletten in jedem Regime durch Placebo ersetzt, um Einnahmefehler zu simulieren. Eine versehentliche Ausweitung des hormonfreien Intervalls findet in der Praxis häufig statt (Vergessen, keine neue Packung) und kann das Auftreten einer Ovulation begünstigen.

Wie die Auswertung zeigte, erfolgte eine komplette Unterdrückung der ovariellen Aktivität bei mehr Teilnehmerinnen in der YAZ®-Gruppe als im Kollektiv mit dem konventionellen Regime (87,8 % vs. 56,0 % in Zyklus 2 und 55,1 % vs. 30,0 % in Zyklus 3).

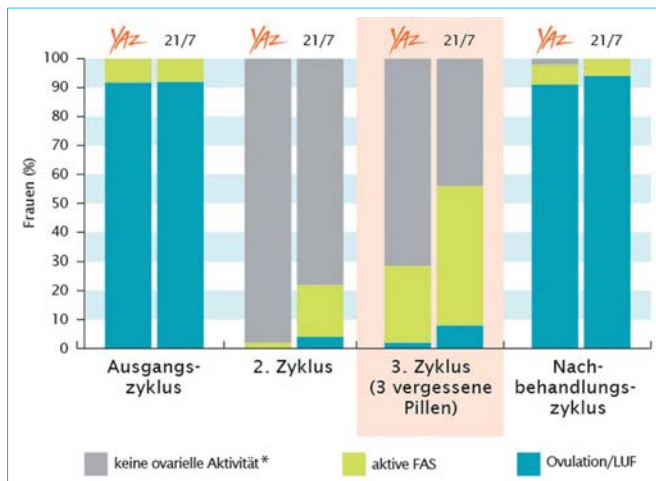
Die Anzahl der Frauen mit einem niedrigen Hoogland-Score von 1–2 (d. h. größere ovarielle Suppression) war im Zyklus 2 mit 98 % unter dem 24/4-Regime im Vergleich zu 78 % im konventionellen Schema und im Zyklus 3 mit 71,4 % vs. 44 % deutlich höher als unter dem 21/7-Regime, was die bessere ovarielle Suppression unter dem 24/4-Tage Einnahmeschema bestätigt.

Nach dem beabsichtigten Dosierfehler in Zyklus 3 war die Ovulationsrate beim 24/4-Tage Einnahmeschema niedriger als beim

21/7-Regime. In der YAZ®-Gruppe trat bei einer Frau eine Ovulation auf, in der konventionellen Gruppe dagegen bei vier Frauen (Abb. 1).

Die Verabreichung von YAZ® ging zudem mit einer vergleichsweise konsistenteren Suppression des endogenen Estradiols und damit geringeren Hormonfluktuationen einher (mediane Werte 10 pg/ml vs. 10–33 pg/ml in Zyklus 2).

Abb. 1: Höhere ovarielle Suppression unter dem 24/4-Tage Einnahmeschema im Vergleich zum 21/7-Regime (keine ovarielle Aktivität 98 % vs. 78 % in Zyklus 2) [2]. FAS = follikelartige Struktur; LUF = luteinisierte unrupturierter Follikel.



* Hoogland-Score 1+2; Hoogland-Scores reichen von 1 bis 6 (1 = keine Follikelaktivität, 6 = Ovulation)

Die Kombination von DRSP 3 mg/EE 20 µg im 24/4-Tage Einnahmeschema zeigte eine bessere ovarielle Suppression (selbst bei Einnahmefehlern) im Vergleich zum 21/7-Tage Einnahmeschema, mit geringeren hormonalen Fluktuationen, und könnte sich daher positiv auf die kontrazeptive Sicherheit auswirken.

LITERATUR:

1. Fachinformation YAZ. Stand Juni 2012.
2. Klipping C, Duijkers I, Trummer D, et al. Suppression of ovarian activity with a drospirenone-containing oral contraceptive in a 24-4 regimen. *Contraception* 2008; 78: 16–25.
3. GfK-Studie Österreich mit 119 Gynäkologen und Wahlärzten. Juni 2011.
4. Studie der TNS NIPO Healthcare „The Contraceptive Confidence and Consequences Survey“. April 2005.

Weitere Informationen:



Science For A Better Life

Bayer Austria Ges.m.b.H.
A-1160 Wien, Herbststraße 6–10
Internet: www.bayerhealthcare.at

1210.0295.L.WMHC.Yaz

YAZ® – mit dem
bewährten 24/4-Tage
Einnahmeschema



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): Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Magnesiumstearat. Tablettenfilmüberzug: Hypromellose, Talkum, Titandioxid, Eisenoxid, rot. Placebo-Filmtabletten (weiß): Lactose-Monohydrat, Povidon K25, Maisstärke, Magnesiumstearat. Tablettenfilmüberzug: 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 Hypertriglyceridämie; 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

1209.0214.L.WH.YAZ



Science For A Better Life

YAZ
Drospirenon in Bestform