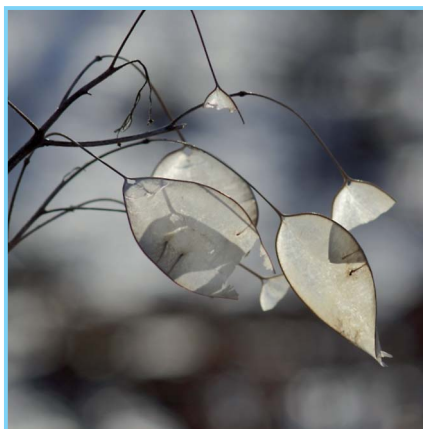


Geburtshilfe / Frauen-Heilkunde / Strahlen-Heilkunde / Forschung / Konsequenzen
Obstétrique / Gynécologie / Radiothérapie / Recherche / Conséquences



Editorial:

Soll die Medizintechnik die Biologie überlisten?

Éditorial:

La technique médicale doit-elle déjouer la biologie?

**Möglichkeiten des Fertilitätserhaltes
bei onkologischen Patientinnen**

Risiken und Betreuung der älteren Schwangeren

Medizinrecht:

Kryokonservierung von reproduktivem Gewebe

Definitionen:

Geburtshilfliche Anamnese

Qlaira® – Orale Kontrazeption mit Zusatznutzen

**Qlaira® – la contraception orale avec
des avantages supplémentaires**

Qlaira® – Pour une contraception clairvoyante.

Le seul COC* autorisé pour le traitement de l'hyperménorrhée!



- Le premier contraceptif oral offrant les effets identiques à l'estradiol naturel et du diénogest éprouvé^{2,3}
- Prise simple et continue¹
- Posologie dynamique⁴
- Effets positifs sur la sexualité féminine⁵ et sur les maux de tête et douleurs du bas-ventre⁶

* COC = contraceptif oral combiné; Indications: Contraception orale et traitement d'une hyperménorrhée chez les femmes qui ne présentent pas de pathologie organique et qui souhaitent une contraception orale.

Références: 1. Information spécialisée Qlaira®, février 2012, Swissmedic (autorité suisse de contrôle des médicaments), www.swissmedicinfo.ch. • 2. Foster R., Wilde M., Dienogest. Drugs 1998; 56(5):825-833. • 3. Ahrendt J. et al., Bleeding pattern and cycle control with an estradiol-based oral contraceptive: a seven-cycle, randomized comparative trial of estradiol valerate/dienogest and ethinyl estradiol/levonorgestrel. Contraception 2009; 80(5):436-444. • 4. Endrikat J. et al., Ovulation inhibition with four variations of a four-phasic estradiol valerate/dienogest combined oral contraceptive: results of two prospective, randomized, open-label studies. Contraception 2008; 78:218-225. • 5. Mueck A.O., Kontrazeption mit Qlaira – 40 Fragen und Antworten. Georg Thieme Verlag KG, 2010. • 6. Nelson A., New developments in oral contraception: clinical utility of estradiol valerate/ dienogest (Natazia(r)) for contraception and for treatment of heavy menstrual bleeding: patient consideration. Open Access Journal of Contraception 2012;3 49-63.

Information professionnelle abrégée de Qlaira®: **C:** Comprimés pell.: 2 cpr.: 3 mg de valérate d'estradiol (E2V), 5 cpr.: 2 mg d'E2V + 2 mg de diénogest (DNG), 17 cpr.: 2 mg d'E2V + 3 mg de DNG, 2 cpr.: 1 mg d'E2V, 2 cpr. placebo. Excipients. **I:** Contraception orale (CO). Traitement d'une hyperménorrhée chez les femmes qui ne présentent pas de pathologie organique et qui souhaitent une CO. **P:** 1 cpr./jour dans l'ordre indiqué, pas de jours sans prise. **CI:** Événements thrombotiques/thromboemboliques artériels/veineux, y compris stades préliminaires; prédisp. héréditaire/acquise aux thromboses veineuses/artérielles; facteurs de risque sévères/multiples de thromboses veineuses/artérielles: diabète avec altérations vasculaires, hypertension sévère, trouble sévère du métabolisme lipidique; migraine avec symptômes neurologiques focaux; hépatopathie grave; tumeurs bénignes/malignes du foie; cancers dépendants d'hormones sexuelles; saignements vaginaux anormaux inexplicables, hypersensibilité à l'un des composants, grossesse. **Pr:** Voir les informations importantes de sécurité. **IA:** Certaines interactions entre les CO + d'autres médicaments peuvent entraîner des hémorragies de privation et/ou compromettre l'efficacité contraceptive. Inducteurs des enzymes du CYP450 (p.ex. phénytoïne, barbituriques, primidone, carbamazépine, rifampicine), inhibiteurs de la protéase VIH (p.ex. ritonavir), inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (p.ex. névirapine), inhibiteurs du CYP3A4 (p.ex. antifongiques azolés, cimétidine, vérapamil, macrolides, diltiazem, antidépresseurs, jus de pamplemousse), antibiotiques influençant la circulation entérohépatique (p.ex. pénicillines, tétracyclines). **EI:** Fréquents: Prise pondérale, céphalées, ballonnements, douleurs abdominales, nausées, acné, irrégularité des règles, affections mammaires, dysménorrhée, humeur dépressive, labilité émotionnelle, dépression, diminution + perte de la libido. **P:** 1 x 28, 3 x 28, 6 x 28. **Liste B.** Mise à jour de l'information: février 2012. Pour des informations plus détaillées, veuillez consulter l'information professionnelle sur www.swissmedicinfo.ch. Bayer (Suisse) SA, Grubenstrasse 6, 8045 Zurich. www.infoscontraception.ch; www.qlaira.ch.

Informations de sécurité importantes concernant Qlaira®: **Pr:** Des études épidémiologiques suggèrent un risque accru de thromboses artérielles + veineuses + affections thromboemboliques chez les femmes utilisant un contraceptif oral combiné (COC). Ces événements surviennent rarement, mais ils peuvent avoir une issue fatale. Les facteurs de risque doivent être pris en compte. Le risque de TEV est le plus élevé pendant la 1^{re} année d'utilisation (qu'il s'agisse de la première prise d'un COC ou d'une nouvelle prise d'un COC après un arrêt). Les TEV ont une issue fatale dans 1 à 2 % des cas. Les résultats d'études supplémentaires restent à attendre pour que l'on puisse formuler des affirmations au sujet du risque associé aux COC contenant de l'E2V en association avec du DNG au lieu d'EE. Symptômes/facteurs de risques: voir l'information professionnelle. Une anamnèse complète + examen médical + prise en compte des CI sont nécessaires avant le début ou la reprise de l'utilisation d'un COC, et périodiquement par la suite. En cas d'hyperménorrhée, un examen du vagin + col utérin à l'aide d'un spéculum ainsi qu'une évaluation échographique de l'épaisseur + état de l'endomètre sont nécessaires pour exclure une cause organique du problème. Les CO ne protègent pas contre les infections à VIH (sida) ou d'autres maladies sexuellement transmissibles. Certaines études épidémiologiques suggèrent un risque accru de cancer du col utérin lors d'une prise de COC à long terme. Le risque relatif de cancer du sein est légèrement accru sous COC (RR=1,24). **Arrêt de prise immédiat dans les cas suivants:** première survenue/exacerbation de céphalées inhabituellement intenses/à type migraineux, apparition soudaine de troubles de la vue, de l'ouïe, de la parole ou d'autres fonctions sensorielles, premiers signes de manifestations thromboemboliques, au moins 4 semaines avant une opération planifiée + pendant l'immobilisation, élévation significative de la tension artérielle (mesurée plusieurs fois de suite), ictère, hépatite, prurit généralisé, fortes douleurs épigastriques/hépatomégalie, grossesse suspectée ou confirmée.

Bayer (Schweiz) AG, Grubenstrasse 6, 8045 Zürich



Bayer HealthCare

P. Husslein

Editorial: Soll die Medizintechnik die Biologie überlisten? Reproduktionsmedizin als Lifestyle-Konzept – ein Denkanstoß Seite 4

Éditorial: La technique médicale doit-elle déjouer la biologie? Médecine de la reproduction en tant que concept d'un mode de vie: une piste de réflexion Seite 6

K. Mayerhofer

Möglichkeiten des Fertilitätserhaltes bei onkologischen Patientinnen Seite 8

M. Franz

Risiken und Betreuung der älteren Schwangeren Seite 13

H. Husslein

Kryokonservierung von reproduktivem Gewebe – Was ist in Österreich erlaubt und was nicht? Seite 18

H. Helmer

Definitionen in der Geburtshilfe – Geburtshilfliche Anamnese Seite 24

Bayer HealthCare-News / Actualités de Bayer HealthCare

Qlaira® – Orale Kontrazeption mit Zusatznutzen Seite 25

Qlaira® – la contraception orale avec des avantages supplémentaires Seite 28

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: 4x 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

Soll die Medizintechnik die Biologie überlisten? Reproduktionsmedizin als Lifestyle-Konzept – ein Denkanstoß*

P. Husslein

Die Natur hat vorgesehen, dass Frauen kurz nach Erreichen der Geschlechtsreife schwanger werden und – weil Schwangerschaft, Geburt und die frühe Kindheit mit hohen Risiken und der Gefahr, nicht zu überleben, vergesellschaftet sind – eine große Zahl von Schwangerschaften eingehen, um schlussendlich das eine oder andere tatsächlich überlebende Kind zu haben. Bevor die Kultur Einfluss auf die Reproduktion genommen hat, war eine regelmäßige Menstruation daher das Unnatürlichste der Welt: Kaum hat das junge Mädchen menstruiert, ist es schwanger geworden – und war daher amenorrhöisch –, nach der Geburt hat es gestillt und deshalb ebenfalls keine Menstruation gehabt, kaum hat es wieder menstruiert, ist es wieder schwanger geworden . . .

Das muss man gelegentlich Patientinnen, die in der Ordination die Frage stellen, ob die eine oder andere Verhütungsmethode, die zu einer Amenorrhö führt, nicht unnatürlich sei, vor Augen führen.

Schon lange vor der Entwicklung sicherer und leicht handhabbarer Methoden der Verhütung hat die Kultur Einfluss auf die Reproduktion genommen. Wirklich problematisch für die Entwicklung der Gesellschaft ist aber die Kombination des Vorhandenseins wirksamer Methoden mit dem gesellschaftlichen Wandel, der durch die Zunahme des Selbstwertgefühls der Frau und

ihrer daraus resultierenden, veränderten gesellschaftlichen Rolle entstanden ist. Der Unterzeichner dieses Editorials steht voll hinter sämtlichen Überlegungen, Frauen in unserer Gesellschaft ihr volles Entwicklungspotenzial – auch in beruflicher Hinsicht – zuzuerkennen, mit allen sich daraus ergebenden gesellschaftspolitischen Konsequenzen: Bevorzugung von Frauen bei gleicher Qualifikation, um eine historische Benachteiligung auszugleichen, gegebenenfalls auch Festlegung von Quoten für bessere Karrierewege oder für wichtige berufliche Positionen; denn das Argument der „Männernetzwerke“ hat schon etwas für sich . . .

Das ändert aber alles nichts daran, dass die Frau im Gegensatz zum Mann eine wesentlich wichtigere, zeitaufwendigere und belastendere – wahrscheinlich aber auch befriedigendere – Rolle in der Reproduktion einnimmt. Diese Aporie ist durch Schönreden bei Eröffnungen von Frauentagen oder bei ähnlichen Anlässen nicht wegzubringen.

Wenn wir – was der Unterzeichner voll inhaltlich mitträgt – das Potenzial von rund 50 % unserer Gesellschaft optimal nützen wollen, dann müssen wir „an allen Schrauben drehen“, an denen man drehen kann, um zu versuchen, dieser – biologisch bedingten – Doppelbelastung von Frauen gerecht zu werden. Das umfasst gesetzliche Regelungen, um Mutterschaft und Karriere leichter zu vereinbaren, Zurverfügungstellung von finanzierbaren Kindergartenplätzen in ausreichender Zahl, eine Veränderung der Haltung der Gesellschaft zur

* in Anlehnung an [1]

Vereinbarkeit von Schwangerschaft und Beruf und vieles mehr.

Aber man sollte unter Umständen auch über die Legalisierung der Verschiebung der Mutterschaft auf einen Zeitpunkt nach einem beträchtlichen Teil der beruflichen Karriere, beispielsweise durch Einfrieren der eigenen jungen Eizellen oder entsprechendem Eierstockgewebe, nachdenken.

Wem das allzu provokant vorkommt, der soll sich die heutige Situation einmal vor Augen führen:

- Die durchschnittliche Kinderzahl pro Frau ist in Österreich von 2,8 in den 1960er-Jahren auf 1,4 abgefallen.
- Das durchschnittliche Gebäralter der Mutter ist von 27 Jahren im Jahr 1991 auf nunmehr knapp 30 Jahre angestiegen – und steigt weiter an.
- Die Anzahl der Ein-Kind-Familien und der Frauen ohne Kinder nimmt kontinuierlich zu – je höher der Bildungsstand, desto eher sind Frauen kinderlos.

In diesem Zusammenhang sei Prof. Dr. Georg Simbruner, Vorstand der Universitätsklinik für Kinderheilkunde in Innsbruck, zitiert:

Wozu noch Kinder?

Ohne Kinder keine Innovation, keine Herausforderungen des Althergebrachten, kein Umdenken . . .

Kinder sind unwiderstehliche Lebenstrainer, ohne Kinder keine Eltern . . . keine Toleranz.

Eine nachfolgende Generation ist ein lebendiges Gedächtnis, ohne sie werden Kultur und Geschichte zu lebloser Information in Archiven.

Es lohnt sich über ein kinderloses Land nachzudenken, bevor es Wirklichkeit geworden ist.

Eine Folge dieser Entwicklung ist, dass viele Frauen ihren Kinderwunsch zu einem Zeitpunkt realisieren wollen, wo die Natur nicht mehr dazu bereit ist; es ist bekannt, dass die Fruchtbarkeit bereits nach 30, vor allem aber nach 40 dramatisch abnimmt. Die zunehmende Anzahl von reproduktionsmedizinischen Zentren ist eine – medizinische – Antwort auf diese gesellschaftliche Entwicklung.

Nachdem aber erfreulicherweise auch die Lebenserwartung und die damit einherge-

hende weitgehende Verbesserung der Gesundheit der 40- und 50-Jährigen deutlich zugenommen hat, ist es nur naheliegend, auch über eine Verschiebung der Fertilitätsphase der Frau nach oben nachzudenken; beim Mann gibt es ohnehin kein Alterslimit für die Reproduktion.

Wenn man der Evolution etwas mehr Zeit gäbe, würde sie es wahrscheinlich alleine schaffen, als Folge der Zunahme der Lebenserwartung auch die Reproduktionsphase ins höhere Alter „hinaufzuziehen“. Aber dazu haben wir in unserer gesellschaftlichen Ungeduld nicht genug Zeit. Daher wäre es naheliegend – und bei Weitem nicht zum ersten Mal –, dass die Kultur Einfluss auf die Natur nimmt. Die technischen Möglichkeiten sind dazu vorhanden und werden im vorliegenden Heft ausführlich diskutiert. Der Gesetzgeber zögert noch, es macht aber schließlich keinen Sinn, unter dem Druck der schrankenlos erlaubten Eizellspende im umliegenden Ausland dieselbe in Österreich zu erlauben und gleichzeitig das Einfrieren der eigenen Eizellen zu verbieten.

Es stünde dem Gesetzgeber ja frei, sinnvolle Rahmenbedingen, wie z. B. ein Alterslimit (50 wäre naheliegend, mit Ausnahmemöglichkeit bei „besonders gesunden Frauen“), ebenso festzulegen wie verpflichtende Voruntersuchungen, um die Problematik der schwangerschaftsassozierten Morbidität bei älteren Schwangeren möglichst einzugrenzen.

„Lassen Sie sich heute einmal provozieren“, haben Markus Metka und ich bereits 1997 in diesem Heft propagiert [2], 16 Jahre später scheint diese Vision nicht mehr ganz so weit entfernt zu sein.

LITERATUR:

1. Husslein P, Franz M. Reproduktionsmedizin als Lifestyle-Konzept. Frauenarzt 2008; 49: 1129–33.
2. Metka M, Husslein P. Editorial: Lassen Sie sich heute doch einmal provozieren! Speculum 1997; 15 (3): 3–9.



o. Univ.-Prof. Dr. Peter Husslein

Vorstand der Univ.-Klinik für Frauenheilkunde Wien

Éditorial

La technique médicale doit-elle déjouer la biologie? Médecine de la reproduction en tant que concept d'un mode de vie: une piste de réflexion*

P. Husslein

Comme la grossesse, l'accouchement et la petite enfance sont associés à des risques élevés et même au risque de ne pas y survivre, la nature a prévu que peu de temps après avoir atteint la maturité sexuelle, les femmes puissent concevoir et être enceintes plusieurs fois pour avoir finalement à terme un enfant viable. Avant que les influences culturelles aient influencé la reproduction, une menstruation régulière était donc la chose la plus naturelle du monde: dès qu'une jeune fille avait ses menstruations, elle devenait rapidement enceinte – et était donc en aménorrhée. Après l'accouchement, étant donné qu'elle allaitait, elle n'avait toujours pas de règles. Dès le retour de couches, elle devenait à nouveau enceinte ...

Il faut parfois rappeler cela aux patientes qui, dans le cadre de la consultation, demandent si l'une ou l'autre méthode de contraception n'est pas contre la nature du fait qu'elle provoque une aménorrhée.

Longtemps déjà avant le développement de méthodes de contraception fiables et aisément applicables, les influences culturelles influençaient la reproduction. Ce qui est réellement problématique pour le développement de la société, c'est l'existence de méthodes efficaces dans une société qui s'est transformée suite à l'augmentation de l'estime de soi chez la femme qui entraîne une modification du rôle de la femme au sein de la société. L'auteur de cet éditorial

soutient absolument toutes les réflexions visant à reconnaître pleinement le potentiel de développement de la femme dans notre société, aussi bien sur le plan professionnel, que sur toutes les conséquences sociopolitiques y résultant: une favorisation des femmes lors de qualifications égales, visant à compenser le préjudice historique, avec éventuellement une fixation de quotas pour permettre de meilleurs parcours professionnels ou l'exercice de fonctions professionnelles importantes, étant donné que le poids du tissu social des „réseaux masculins“ n'est pas à négliger ...

Néanmoins, tout cela ne change rien au fait que, pour la reproduction, la femme a un rôle beaucoup plus important que l'homme sur la durée et les contraintes, mais son rôle engendre plus de satisfaction. Cette aporie ne peut pas être éliminée par de beaux discours tenus lors d'une Journée de la femme ou à d'autres occasions.

Si nous souhaitons que le potentiel d'environ 50 % de notre société puisse se déployer de façon optimale, un objectif que l'auteur approuve entièrement, il nous faudra recourir à toutes les méthodes disponibles pour tenter de résoudre les problèmes liés à cette double tâche des femmes, due à la biologie. Ces efforts devraient englober des dispositions légales permettant de mieux concilier carrière et maternité, la mise à disposition d'un nombre suffisant de places abordables dans les crèches, un changement d'attitude de la société au sujet de la compatibilité entre grossesses et carrière professionnelle, et bien d'autres choses encore.

* inspiré par [1]

Mais il faudrait éventuellement aussi réfléchir à la légalisation d'un report de la maternité – par exemple par congélation de ses propres ovules encore jeunes ou d'un échantillon de tissu ovarien correspondant – à une date où une grande partie de la carrière professionnelle est déjà réalisée.

Que ceux qui jugent cela trop provocateur considèrent la situation actuelle:

- En Autriche, le nombre moyen d'enfants par femme, qui était encore de 2,8 dans les années 1960, a baissé à 1,4.
- L'âge moyen des femmes au moment de l'accouchement, qui était de 27 ans en 1991, est aujourd'hui de presque 30 ans et continue à augmenter.
- Les familles avec un seul enfant et les femmes sans enfant sont toujours plus nombreuses et la probabilité de ne pas avoir d'enfant augmente avec le niveau d'éducation scolaire.

Citons dans ce contexte le Prof. Dr Georg Simbruner, directeur de la clinique universitaire pédiatrique d'Innsbruck:

Pourquoi avoir encore des enfants?

Sans enfants, il n'y a pas d'innovation, pas de remise en cause de ce qui est traditionnel, pas de réorientation ...

Les enfants sont des éducateurs stimulants pour nous apprendre la vie. Sans enfants, il n'y a pas de parents ... pas de tolérance.

Une nouvelle génération est une mémoire vivante. Sans elle, la culture et l'histoire deviennent des informations mortes dans des archives.

Cela vaut la peine d'imaginer ce que serait un pays sans enfants avant qu'une telle chose se réalise.

Une conséquence de ce développement est que beaucoup de femmes souhaitent réaliser leur désir d'enfant à un âge où la nature ne s'y prête plus; on sait que la fertilité baisse déjà à partir de la trentaine et qu'elle baisse de façon dramatique à partir de la quarantaine. Le nombre croissant de centres de médecine de la reproduction est une réponse – médico-technique – à cette évolution de la société.

Etant donné que l'espérance de vie – et avec elle l'amélioration correspondante de la santé des quadragénaires et quinquagé-

naires – a nettement augmenté, il n'est que logique de songer aussi à repousser la phase de fertilité féminine à un stade plus tardif de la vie. De toute manière, chez les hommes, la reproduction n'a pas de limite d'âge.

En donnant un peu plus de temps à l'évolution de l'espèce humaine, la nature pourrait probablement repousser elle-même la phase de reproduction à un âge plus élevé suite à l'augmentation de l'espérance de vie. Mais notre impatience sociale ne nous accorde pas ce temps. Il serait donc logique – et ce ne serait pas la première fois – que la culture influence la nature. Les moyens techniques pour le faire sont disponibles. Ils sont discutés dans le présent numéro. Le législateur hésite encore, mais il semble absurde que, sous la pression de l'autorisation sans restriction des dons d'ovules dans les pays voisins – de permettre la même chose en Autriche tout en interdisant la congélation de ses propres ovules.

Rien n'empêcherait le législateur de créer des conditions cadres judicieuses telles que, par exemple, une limite d'âge (50 ans semble raisonnable, avec la possibilité de faire des exceptions pour les femmes dont la santé est „particulièrement bonne“) et des examens préliminaires obligatoires pour limiter les problèmes de morbidité associée à la grossesse.

En 1997 dans ce magazine [2], Markus Metka et moi avions-nous déjà propagé: „Laissez-vous provoquer une fois aujourd'hui“, et 16 ans plus tard, cette vision ne semble plus si éloignée.

BIBLIOGRAPHIE:

1. Husslein P, Franz M. Reproduktionsmedizin als Lifestyle-Konzept. Frauenarzt 2008; 49: 1129–33.
2. Metka M, Husslein P. Editorial: Lassen Sie sich heute doch einmal provozieren! Speculum 1997; 15 (3): 3–9.

Prof. Dr Peter Husslein

Directeur de la clinique gynécologique universitaire de Vienne

Möglichkeiten des Fertilitätserhaltes bei onkologischen Patientinnen

K. Mayerhofer

Einleitung

In der Vergangenheit wurde potenziellen Folgen einer onkologischen Behandlung in Bezug auf Fertilitätsverlust der betroffenen Frauen zu wenig Beachtung geschenkt. In den vergangenen Jahren, unter anderem durch die Gründung des Netzwerks *FertiPROTEKT* im Jahr 2006, ist das Interesse an fertilitätserhaltenden Maßnahmen bei jungen Patientinnen vor einer zytotoxischen Therapie stark gestiegen.

Vom Risiko eines Verlustes der Fertilität sind hauptsächlich Mädchen und Frauen mit onkologischen Erkrankungen betroffen, bei denen notwendige Therapien (Chirurgie, Chemotherapie, Strahlentherapie) zu einer deutlichen Beeinträchtigung der Fertilität und der endokrinen Funktion führen. Durch direkte, therapiebedingte toxische Wirkung kann entweder unmittelbar unter laufender Krebsbehandlung oder aber auch mit einiger Verzögerung ein vorzeitiges Versagen der ovariellen Funktion (POF) eintreten. Laufende innovative Verbes-

serungen von Zytostatika bedingen vor allem im Bereich von Krebserkrankungen im Kindesalter immer bessere Überlebensraten. Im Jahr 2010 war 1/250 Erwachsenen ein Überlebender einer kindlichen onkologischen Erkrankung [1].

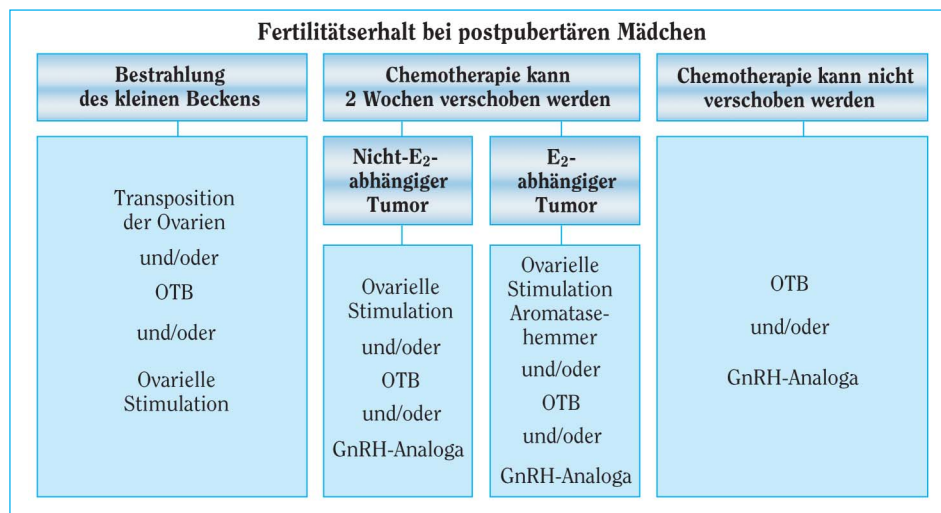
Neben onkologischen Indikationen zur zytostatischen Therapie werden Chemotherapeutika auch bei verschiedenen schweren benignen Erkrankungen (z. B. Lupus erythematoses) eingesetzt, mit potenziell negativen Auswirkungen auf die Fertilität [2].

Die mögliche gonadale Schädigung hängt vor allem vom Alter der Patientin (höheres Alter bedeutet höheres Risiko), der Art, der Dosis und der Dauer der Chemo- und Strahlentherapie ab (Tab. 1).

Im Weiteren werden die verschiedenen Möglichkeiten zum Erhalt der Fertilität und/oder der endokrinen Funktion beschrieben. Der Einsatz der verschiedenen Maßnahmen wird entsprechend den Empfehlungen des Netzwerks *FertiPROTEKT* dargestellt (Abb. 1).

Tabelle 1: Risikoabschätzung für die Gonadentoxizität unterschiedlicher Chemotherapeutika. Mod. nach Sonmezer M, Oktay K. Fertility preservation in female patients. Hum Reprod Update 2004; 10: 251–66.

Risiko			
Hoch	Mittel	Niedrig	Unklar
Cyclophosphamid Chlorambucil Melfalan Busulfan Procarbazon Nitrourea Stickstoff-Lost Mustin Cytosinarabinosid Ifosophamid	Cisplatin Adriamycin Epirubicin	Methotrexat 5-Fluoruracil Vincristin Vinblastin Bleomycin Actinomycin	Taxane Oxaliplatin Irinotecan Monoklonale Antikörper Tyrosinkinase-Inhibitoren



1: Vereinfachte Darstellung für den Einsatz von fertilitätserhaltenden Maßnahmen. Mod. nach [10]. E₂: Östrogen; OTB: Ovarian Tissue Banking

Transposition der Ovarien

In bestimmten Fällen (vor allem bei M. Hodgkin und Zervixkarzinom) kann die Durchführung einer Ovaropexie, das laparoskopische Hochbinden der Ovarien vor einer Bestrahlung des kleinen Beckens, sinnvoll sein. Bei einer Strahlendosis von 15 Gray ist mit einer Wahrscheinlichkeit von 100 % mit einem POF zu rechnen [3]. Laut Literatur wird bei Patientinnen, die regelmäßig menstruieren und < 40 Jahre alt sind, für dieses Verfahren eine Erfolgsrate von 85 % angegeben [4]. Als Nebenwirkungen werden abdominelle Schmerzen, Tubeninfarkt, spontane Reposition der Ovarien vor Beginn der Strahlentherapie, Metastasen und die Tatsache, dass vor einer Spontanschwangerschaft ein zweiter operativer Eingriff notwendig ist, angegeben [5]. Da der Verlust der Eierstockfunktion trotz Transposition eintreten kann, ist die gleichzeitige Durchführung einer Kryokonservierung von Ovargewebe empfohlen. Vor einer systemischen Chemotherapie ist eine Transposition der Ovarien aber naturgemäß sinnlos.

Ovarielle Stimulation und Kryokonservierung unfertilisierter und fertilisierter Oozyten

Wenn aus onkologischer Sicht der zeitliche Abstand zwischen Diagnosestellung und geplante Beginn der Chemotherapie mindestens 2 Wochen betragen darf, so kann eine ovarielle Stimulation durchgeführt werden. Während der Menstruation kann ein

klassisches Antagonistenprotokoll angewendet werden, bei Stimulationsbeginn in allen anderen Zyklusphasen soll sofort mit Antagonisten und zeitgleich rekombinantem FSH begonnen werden [6]. Bei Patientinnen mit östrogenabhängigen Tumoren (vor allem Mammakarzinom) muss die ovarielle Stimulation aufgrund des Anstiegs der Östradiolwerte kritisch diskutiert werden. In enger Absprache mit den Onkologen können gleichzeitig mit den Gonadotropinen Aromatasehemmer (z. B. Letrozol) verabreicht werden. Dies soll einen unerwünschten starken Östradiolanstieg unter der Stimulation minimieren [7]. Ebenso wird aus demselben Grund der Einsatz von SERMs (selektive Östrogen-Rezeptor-Modulatoren, wie z. B. Tamoxifen) beschrieben [8].

Üblicherweise wird im Rahmen dieser Fertilitätsbehandlung nicht die klassische IVF, sondern eine ICSI (intrazytoplasmatische Spermieninjektion) durchgeführt, um die Erfolgschancen des Verfahrens zu erhöhen. In letzter Zeit wird die Kryokonservierung unbefruchteter Eizellen mittels Vitrifikation vorgenommen, da dieses Verfahren erfolgreicher als das klassische Slow-Freezing erscheint [9].

Im Rahmen des Fertilitätsnetzwerks *FertiPROTEKT* wurden im Durchschnitt 11,6 Oozyten gewonnen, die Fertilisationsrate pro entnommener Oocyte betrug 61,3 % [10].

Die ovarielle Stimulation kann auch mit einer laparoskopischen Entnahme von Ovargewebe für eine Kryokonservierung kombi-

nirt werden, zwei Tage nach der Operation kann schon mit einer Stimulation begonnen werden.

Die Methode der *In-vitro*-Maturation (IVM) ist derzeit noch kein Routineverfahren, sondern eine experimentelle Maßnahme.

Probleme der ovariellen Stimulation sind einerseits die Gefahr einer ovariellen Überstimulation (OHSS), andererseits die erhöhten Östradiolspiegel während des Stimulationszyklus und eventuelle Verzögerungen des Beginns der lebenswichtigen zytostatischen Therapie.

Einsatz von Gonadotropin-Releasing-Hormon-Agonisten (GnRH-Analoga)

Der Effekt von GnRH-Analoga als fertilitätsprotektive Maßnahme wird nach wie vor kontroversiell diskutiert. Die Gabe dieser Medikamente soll zu einer Hemmung der Rekrutierung präantraler Follikel und einer Unterdrückung der Mitosen führen und somit die Ovarien vor den Nebenwirkungen einer Chemotherapie schützen [8]. Allerdings wird diese Hypothese kritisch gesehen, da die Aktivierung der Primordialfollikel Gonadotropin-unabhängig ist und humane Primordialzellen keine GnRH-Rezeptoren tragen [11].

In mehreren retrospektiven Studien wurde ein eindeutiger Ovar-protektiver Effekt von GnRH-Analoga beschrieben. So wurde z. B. bei > 250 Patientinnen mit M. Hodgkin in der Gruppe mit GnRH-Analoga eine POF-Rate von 7 % versus einer POF-Rate von 53 % im Vergleichskollektiv beschrieben [12]. Allerdings handelte es sich in diesen Untersuchungen um ein sehr heterogenes Patientenkollektiv ohne eindeutig definierte Einschlusskriterien und Zielparameter.

Die Ergebnisse der wenigen bisher publizierten prospektiv-randomisierten Studien sind divergent. So konnten z. B. Bedaiwy et al. in einem systematischen Review und einer Metaanalyse (28 randomisierte Studien, 6 wurden eingeschlossen) in der Studiengruppe eine erhöhte Inzidenz spontaner Ovulationen beobachten [13]. Andererseits zeigte wiederum die deutsche ZORO-Studie keinen protektiven Effekt von GnRH-Analoga [14]. Das Problem all dieser Studien ist aber

die suboptimale Zielparameterdefinition. Es wurden als Zielparameter einerseits die Amenorrhö-Rate, andererseits FSH, LH und E₂ genommen. Keiner dieser Faktoren kann jedoch als verlässlicher Parameter eines POF betrachtet werden. Wesentlich ist die Bestimmung des Anti-Müller-Hormons, was jedoch auch in den randomisierten Studien nicht oder nur vereinzelt durchgeführt worden ist.

Die derzeit unklare Datenlage muss im Aufklärungsgespräch ausführlich mit der Patientin besprochen werden. Bei hormonrezeptorpositiven Tumoren muss vor dem Einsatz von GnRH-Analoga mit dem behandelnden Onkologen Rücksprache gehalten werden, da hypothetisch der Effekt der Chemotherapie durch GnRH-Analoga-Anwendung gemindert werden könnte.

GnRH-Analoga sollen aufgrund des Flare-up-Effektes mindestens 1 Woche vor Beginn der Chemotherapie appliziert werden, die Wirkung sollte mindestens 1–2 Wochen nach der Gabe des letzten Chemotherapiezyklus anhalten [15].

Kryokonservierung von Ovargewebe (Ovarian Tissue Banking [OTB])

Im Rahmen des OTB-Verfahrens wird laparoskopisch ein Teil eines Ovars vor onkologischer Therapie entfernt, verarbeitet und in einzelnen Portionen kryokonserviert. Bei klinischer Vollremission und nach onkologischer Freigabe können mehrere aufgetaute Ovarkortextstückchen rücktransplantiert werden. Die genaue Anzahl der zu transplantierenden Portionen wird im Gespräch mit der Patientin festgelegt.

Die Vorteile von OTB, verglichen mit anderen fertilitätserhaltenden Maßnahmen, können folgendermaßen dargestellt werden:

- Keine Therapieverzögerung. In einer Studie konnte gezeigt werden, dass durch die Entnahme von Ovargewebe zur Kryokonservierung die onkologische Therapie nicht beeinträchtigt wurde [16].
- Behandlung präpubertärer Mädchen.
- Kein unerwünschter Östrogenpeak.
- Behandlung von Frauen ohne Partner.
- Sowohl bei Chemo- als auch Strahlentherapie einsetzbar.
- Erhalt sowohl der Fertilität als auch der endokrinen Funktion.

■ Ablauf von OTB

Im Rahmen der Laparoskopie muss zuerst eine genaue Inspektion durchgeführt werden, um die optimale Seite zur Ovargewebsentnahme zu definieren. Das infrage kommende Ovar soll makroskopisch unauffällig erscheinen und keine Zyste, Corpus luteum oder Follikel zeigen. Die Resektion des Ovargewebes (typischerweise die Hälfte eines Ovars) erfolgt ohne elektrischen Strom, die Bergung muss möglichst rasch und atraumatisch mittels Endobag erfolgen. Das resezierte Gewebe wird unmittelbar nach der Entnahme in die bereitgestellte spezielle Transportbox verortet und sofort an das zuständige Referenzlabor zur weiteren Verarbeitung und Kryokonservierung verschickt.

Im Rahmen der laufenden Qualitätsverbesserungsmaßnahmen des europaweiten Netzwerkes *FertiPROTEKT* wurde eine Zentralisierung des Verarbeitungs-, Test- und Lagerungsprozesses in hochspezialisierten Zentren beschlossen. Diese Maßnahme führte zu einem deutlichen Anstieg der Erfolgsrate dieses Verfahrens (Tab. 2). Der Erfolg dieses komplexen Ablaufes mittels Verwendung von speziellen Transportboxen wurde bereits publiziert: So wurde 2012 die erste Lebendgeburt in Deutschland nach OTB und Verschicken des Ovargewebes in Transportboxen veröffentlicht [17].

Frühestens nach 2 Jahren klinischer Vollremission ist – in enger Kooperation mit dem behandelnden Onkologen – eine Rücktransplantation möglich. Diese sollte wenn möglich orthotop erfolgen (laparoskopisch in eine Ovarialtasche im Bereich der Fossa ovarica oder in das Ovar), da dies die größten Erfolgchancen hat [18].

■ Sicherheit des Verfahrens

Operative Risiken

Es konnte gezeigt werden, dass der intra- und postoperative Verlauf nach laparoskopischer Ovargewebsentnahme komplikationslos ist und die Gewebeentnahme via Laparoskopie als der „golden standard“ anzusehen ist [19].

Risiko der Tumorzellverschleppung

Insgesamt ist das Risiko einer Rückübertragung von Tumorzellen bei Transplantation als äußerst gering einzustufen [20]. Lediglich Leukämien haben ein erhöhtes Risikopotenzial. So konnten in 2 Fällen mit speziellen Untersuchungsmethoden einzel-

ne Tumorzellen im Transplantat nachgewiesen werden [21, 22]. Das heißt, Patientinnen mit einem hohen Risiko einer ovariellen Metastasierung sollten nicht dem OTB-Verfahren unterzogen werden.

■ Erfolg des Verfahrens

Fertilität

Bei dem 7. Arbeitstreffen des Netzwerkes *FertiPROTEKT* im März 2011 wurden 14 Lebendgeburten berichtet. Bereits ein Jahr später wurden 19 Lebendgeburten beschrieben (Tab. 2). Alle Schwangerschaften traten nach orthotoper Transplantation ein, sowohl spontan als auch nach IVF.

Nach heterotoper Transplantation kam es lediglich zum Nachweis einer biochemischen Schwangerschaft (nach Punktion eines subkutan stimulierten Follikels und Transfer eines 4-Zell-Embryos in den Uterus), ohne Weiterentwicklung des Embryos [23].

Endokrine Funktion

Die Restitution der hormonellen Funktion wurde in zahlreichen Studien nachgewiesen [24, 25]. Ein Überleben der Transplantate konnte bis zu 24 Monate lang nachgewiesen werden, wobei orthotop transplantiertes Gewebe länger aktiv ist als heterotop eingesetztes Gewebe.

Tabelle 2: Lebendgeburten nach Ovarian Tissue Banking (OTB). Quelle: Mayerhofer K, 8. Arbeitstreffen des Netzwerkes *FertiPROTEKT*, Münster 2012.

Erkrankung	Kinder	Veröffentlichung
M. Hodgkin	1	Donnez
Neurotumor	1	Donnez
M. Non-Hodgkin	1	Meirow
M. Hodgkin	1	Demeestere
Ewing-Sarkom	3	Anderson
M. Hodgkin	1	Anderson
POF	1	Silber
M. Hodgkin	2	Silber
Polyangiitis	1	Piver
Mammakarzinom	2	Pellicer
Sichelzellanämie	1	Piver
M. Hodgkin	2	Revel
M. Hodgkin	1	Müller
Benigne Erkrankung	1	Donnez
14 Patientinnen erhielten transplantiertes Ovargewebe	19	

Schlussfolgerung

Der Erhalt der Fertilität bei jungen Krebspatientinnen wurde lange Zeit zu wenig als wesentliches Kriterium der Lebensqualität beachtet. Unter anderem durch die Etablierung des Netzwerkes *FertiPROTEKT* kam es hier zu einem Paradigmenwechsel: Die entscheidende Beratung und Aufklärung der betroffenen Patientin über alle Möglichkeiten eines Ovarschutzes vor dem Einsatz ovarschädigender Therapien wird zunehmend Routine. Im Rahmen der Beratung muss speziell auf die individuelle Situation der Patientin eingegangen werden, um die optimale fertilitätserhaltende Maßnahme einleiten zu können. Gegebenenfalls können auch mehrere Verfahren kombiniert werden, um den bestmöglichen Schutz der Fertilität zu erreichen.

Entsprechend der Empfehlung der ASCO (American Society of Clinical Oncology) sollten daher infrage kommende Patientinnen sobald als möglich von Onkologen an reproduktionsmedizinische Spezialisten weitergeleitet werden [26].

LITERATUR:

1. Blatt J. Pregnancy outcome in long-term survivors of childhood cancer. *Med Pediatr Oncol* 1999; 33: 29–33.
2. Lawrenz B, Neunhoeffer E, Henes M, et al. Fertilitätsprotektion bei jungen Patientinnen vor zytotoxischer Therapie: Klinische Erfahrungen bei über 130 beratenen Patientinnen und Review der Literatur. *Geburtsh Frauenheilk* 2010; 70: 494–8.
3. Wo JY, Viswanathan AN. Impact of radiotherapy on fertility, pregnancy, and neonatal outcomes in female cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73: 1304–12.
4. Bishara M, Tulandi T. Laparoscopic preservation of ovarian function: an underused procedure. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 357–70.
5. Morice P, Haie-Meder C, Pautier P, et al. Ovarian metastasis on transposed ovary in patients treated for squamous cell carcinoma of the uterine cervix: report of two cases and surgical implications. *Gynecol Oncol* 2001; 83: 605–7.
6. von Wolff M, Thaler CJ, Frambach T, et al. Ovarian stimulation to cryopreserve fertilized oocytes in cancer patients can be started in the luteal phase. *Fertil Steril* 2009; 92: 1360–5.
7. Oktay K, Hourvitz A, Sahin G, et al. Letrozole reduces estrogen and gonadotropin exposure in women with breast cancer undergoing ovarian stimulation before chemotherapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3885–90.
8. Zervomonolakis I, Hofer S, Mattle V, et al. Kinderwunsch nach Chemotherapie – wissenschaftliche Perspektiven und klinische Anwendung. *J Gynäkol Endokrinol* 2008; 18 (1): 7–13.
9. Cobo A, Bellver J, Domingo J, et al. New options in assisted reproduction technology: the Cryotop method of oocyte vitrification. *RBM Online* 2008; 17: 68–72.
10. von Wolff M, Montag M, Dittrich R, et al. Fertility preservation in women – a practical guide to preservation techniques and therapeutic strategies in breast cancer, Hodgkin's lymphoma and borderline ovarian tumours by the fertility preservation network FertiPROTEKT. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 284: 427–35.
11. Xu M, Pavone ME, Woodruff T. Fruitful progress to fertility: preserving oocytes from chemodestruction. *Nat Med* 2011; 17: 1562–3.
12. Blumenfeld Z. How to preserve fertility in young women exposed to chemotherapy? The role of GnRH agonist cotreatment in addition to cryopreservation of embryos, oocytes, or ovaries. *Oncologist* 2007; 12: 1044–54.
13. Bedaiwy MA, Abou-Setta AM, Desai N, et al. Gonadotropin-releasing hormone analog cotreatment for preservation of ovarian function during gonadotoxic chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2011; 95: 906–14.
14. Gerber B, von Minckwitz G, Stehle H, et al. Effect of luteinizing hormone-releasing hormone agonist on ovarian function after modern adjuvant breast cancer chemotherapy: the GBG 37 ZORO study. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2334–41.
15. von Wolff M, Montag M, Dittrich R, et al. Fertilitätsprotektion bei Frauen. Empfehlungen des Netzwerkes FertiPROTEKT. *Geburtsh Frauenheilk* 2010; 70: 85–100.
16. Rosendahl M, Andersen CY, Ernst E, et al. Ovarian function after removal of an entire ovary for cryopreservation of pieces of cortex prior to gonadotoxic treatment: a follow-up study. *Hum Reprod* 2008; 23: 2475–83.
17. Dittrich R, Lotz L, Keck G, et al. Live birth after ovarian tissue autotransplantation following overnight transportation before cryopreservation. *Fertil Steril* 2012; 97: 387–90.
18. Dittrich R, Mueller A, Maltaris T, et al. Hormonal and histologic findings in human cryopreserved ovarian autografts. *Fertil Steril* 2009; 91: 1503–6.
19. Mayerhofer K, Ott J, Nouri K, et al. Laparoscopic ovarian tissue harvesting for cryopreservation: an effective and safe procedure for fertility preservation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; 152: 68–72.
20. Kim SS, Radford J, Harris M, et al. Ovarian tissue harvested from lymphoma patients to preserve fertility may be safe for autotransplantation. *Hum Reprod* 2001; 16: 2056–60.
21. Rosendahl M, Andersen MT, Ralfkiaer E, et al. Evidence of residual disease in cryopreserved ovarian cortex from female patients with leukemia. *Fertil Steril* 2010; 94: 2186–90.
22. Meirrow D, Hardan I, Dor J, et al. Searching for evidence of disease and malignant cell contamination in ovarian tissue stored from hematologic cancer patients. *Hum Reprod* 2008; 23: 1007–13.
23. Rosendahl M, Loft A, Byskov AG, et al. Biochemical pregnancy after fertilization of an oocyte aspirated from a heterotopic autotransplantant of cryopreserved ovarian tissue: case report. *Hum Reprod* 2006; 21: 2006–9.
24. Oktay K, Economos K, Kan M, et al. Endocrine function and oocyte retrieval after autologous transplantation of ovarian cortical stripes to the forearm. *JAMA* 2001; 286: 1490–3.
25. Schmidt KL, Andersen CY, Loft A, et al. Follow-up of ovarian function post-chemotherapy following ovarian cryopreservation and transplantation. *Hum Reprod* 2005; 20: 3539–46.
26. Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2917–31.

Korrespondenzadresse:

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

Risiken und Betreuung der älteren Schwangeren

M. Franz

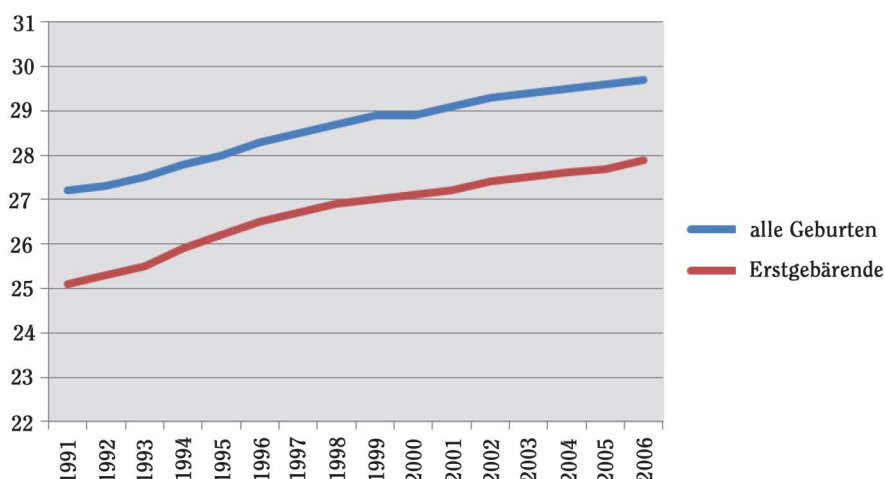
Einleitung

Über die vergangenen Dekaden hat das mütterliche Alter bei der Geburt stetig zugenommen, sei es bei der ersten Geburt oder über alle Geburten gerechnet. Mittlerweile liegt das durchschnittliche Alter einer Mutter bei der Geburt in Österreich bei fast 30 Jahren gegenüber 1991, als das durchschnittliche Alter bei der Geburt noch bei 27,2 Jahren lag [1] (Abb. 1). Noch deutlicher zeigen dies Daten aus Schweden, wo 1973 noch 2 % und demgegenüber 2003 19 % aller Mütter > 35 Jahre bei der Geburt waren [2]. Die Gründe für diese Entwicklung sind in der sozioökonomischen Entwicklung unserer Gesellschaft zu suchen. Hammaberg et al. [3] untersuchten die Gründe für die Entscheidung, die Familienplanung zu verschieben, anhand einer Befragung von 153 Frauen > 35 Jahre, die sich einer IVF-Behandlung unterzogen. 50 % der Befragten gaben an, bisher nicht den geeigneten Partner gefunden zu haben,

32 % bzw. 19 % begründeten die Entscheidung damit, vor Beginn der Familienplanung zuerst finanzielle Sicherheit oder Karriereziele erreicht haben zu wollen. 18 % dieser Frauen waren sich jedoch über den Einfluss des Alters auf Fertilität und Schwangerschaftsrisiken nicht bewusst.

Mit steigendem Alter nimmt die Anzahl der Schwangerschaften nach reproduktionsmedizinischer Hilfe kontinuierlich zu. Als Grund hierfür sind einerseits geringere Fertilitätsraten mit steigendem Alter zu sehen, möglicherweise verführen aber gerade die Techniken der Reproduktionsmedizin viele Frauen dazu, bewusst die Familienplanung zu verschieben. Ob den meisten Frauen die Risiken der verminderten Fruchtbarkeit und das erhöhte Risiko chromosomaler Aberrationen mit steigendem Alter bewusst sind, bleibt dahingestellt, wahrscheinlich wissen aber die wenigsten um die steigenden Schwangerschaftsrisiken, die mit steigendem Alter einhergehen.

Mütterliches Alter bei der Geburt in Österreich 1991–2006



Häufig kommen Frauen, die die Realisierung des Kinderwunsches verschoben haben, aus höheren sozialen Schichten. Damit einher geht, dass diese Frauen sich gesünder ernähren, weniger rauchen und Alkohol trinken und wahrscheinlich insgesamt einen gesünderen Lebensstil haben. Diese Voraussetzungen begünstigen eine komplikationslose Schwangerschaft, dennoch gehen Schwangerschaften bei höherem mütterlichem Alter mit erhöhten Risiken einher. Über diese Risiken sollten aber vor allem bereits die Frauen aufgeklärt werden, die noch jünger sind und die Realisierung des Kinderwunsches verschieben werden. Einer werdenden Mutter sinnlos Angst zu machen oder Patientinnen mit Kinderwunsch aufgrund der im Folgenden präsentierten Daten von einer Schwangerschaft abzuraten, ist sicherlich nicht im Sinne des Autors.

Der hier vorliegende Bericht versucht, die Risiken der späten Schwangerschaft anhand der Abschnitte der Schwangerschaft in einer Übersicht darzustellen, wenn auch aufgrund der Kürze des Aufsatzes nicht auf alle Risiken im Detail eingegangen werden kann.

Die Frühschwangerschaft

Mit steigendem mütterlichem Alter gehen steigende Abortraten einher. Insgesamt enden 13–15 % aller Schwangerschaften in einem Spontanabortion, wovon 90 % vor der SSW 12+0 stattfinden. Bei 20–24-jährigen Frauen liegt das Risiko für einen Spontanabortion bei etwa 10 % und nimmt dann kontinuierlich mit steigendem Alter zu. Frauen zwischen 35 und 39 Jahren haben bereits ein 25%iges Risiko für einen Abort und dieses steigt auf > 90 % bei Frauen im Alter > 45 Jahre. In 2/3 der Fälle zeigt eine Karyotypisierung des Abortmaterials chromosomale Aberrationen [4]. Diese Korrelation zwischen steigendem Alter und zunehmenden Raten chromosomaler Aberrationen ist gut untersucht und wurde von Hook et al. [5] anhand der Trisomie 21 folgendermaßen

dargestellt: Bei 20-jährigen Frauen liegt die Rate für Trisomie-21 bei etwa 1:1667, steigt kontinuierlich an und liegt mit 40 Jahren bei 1:106 und mit 45 Jahren bei 1:30.

Die hohe Rate an Spontanabortionen aufgrund chromosomaler Aberrationen zusammen mit anderen, aufgrund des Alters zunehmenden Risiken für Spontanaborte, wie z. B. Diabetes mellitus oder Myome, sind die Hauptgründe für die abnehmende Fertilität mit steigendem Alter, das heißt die Fähigkeit, nach erfolgter Konzeption ein Kind auszutragen [4].

Die Schwangerschaft nach der 20. SSW

Mit zunehmendem Alter nehmen die allgemeinen Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus Typ 2 und Adipositas kontinuierlich zu. Auch Mehrlingschwangerschaften treten mit zunehmendem Alter häufiger auf. Alle diese genannten Faktoren erhöhen wiederum das Risiko für eine hypertensive Schwangerschaftserkrankung, wobei hier das Alter ebenfalls ein unabhängiger Risikofaktor ist (Tab. 1). Daher sollte bei älteren Schwangeren (z. B. ≥ 35 Jahre) sorgfältig auf Risikofaktoren für Präeklampsie untersucht und eine ausführliche Anamnese gemacht werden. Obwohl von der WHO als singuläre Screeningmethode nicht anerkannt, stellt die Dopplersonographie der A. uterina derzeit neben der sorgfältigen Anamnese die am meisten verbreitete Untersuchung zur Beurteilung der Präeklampsie und des IUGR-Risikos dar. Aktuelle Studien zu serologischen Parametern wie Endoglin, sFLT-1, PIGF oder Placental Protein 13 in Kombination mit dem Doppler der A. uterina zeigen aber eine deutlich höhere Sensitivität und Spezifität und lassen mittelfristig ein valides Screening auf Präeklampsie erwarten [7]. Seit Kurzem ist ein kommerzieller sFLT-1/PIGF-Test erhältlich. Ist das Verhältnis von sFLT-1 zu PIGF über einen Faktor von 85 zugunsten von sFLT-1 verschoben, spricht man von einer drohenden Präeklampsie (sFLT-1/PIGF-

Tabelle 1: Risiko für Präeklampsie und Prävalenz der Adipositas mit zunehmendem Alter der Schwangeren (alle $p > 0,01$). Nach [6].

	20–24 Jahre	25–29 Jahre	30–34 Jahre	35–39 Jahre	≥ 40 Jahre
n	173.294	189.540	136.671	50.205	7838
Risiko für Präeklampsie	4,3 %	3,7 %	3,3 %	4,0 %	5,7 %
Adipositas (BMI > 30)	11,3 %	12,0 %	13,3 %	16,1 %	18,6 %

Quotient von > 85). Bis zu 5 Wochen vor Manifestation der Erkrankung lässt der Quotient sFlt-1/PlGF eine Vorhersage zu, die bezüglich früh einsetzender, schwerer Präeklampsien eine Sensitivität von 89 % (11 % falsch-negativ) bei einer Spezifität von 97 % (3 % falsch-positiv) erreicht. Für alle Präeklampsien, milde und schwere Formen, wurde eine Sensitivität von 85 % bei einer Spezifität von 95 % beschrieben.

Die Gruppe der älteren Schwangeren sollte, neben anderen Risikogruppen, eine der ersten Patientinnengruppen sein, die damit untersucht werden.

Neben den hypertensiven Erkrankungen hat die Adipositas in den vergangenen Jahrzehnten auch in der Geburtshilfe als Risikofaktor an Bedeutung gewonnen. Das Vorliegen einer Adipositas nimmt mit steigendem Alter der Schwangeren ebenso wie andere Risikofaktoren deutlich zu (Tab. 1). Die Adipositas stellt aber nicht nur ein Risiko der älteren Schwangeren dar, sondern nimmt auch bei jüngeren Schwangeren an Prävalenz zu. So konnten Robinson et al. [8] in einer Kohortenstudie für Kanada einen Anstieg der Adipositas von 3,2 % aller Schwangeren im Jahre 1988 auf 10,2 % im Jahr 2002 zeigen. In dieser Arbeit wurden die Risiken für Schwangere mit einem Ausgangs-BMI von $> 30 \text{ kg/m}^2$ für Komplikationen in Schwangerschaft und Geburt untersucht und es zeigten sich eine Risikoerhöhung auf das 2,38-Fache für hypertensive Schwangerschaftserkrankungen, ein 2,17-fach erhöhtes Risiko für thromboembolische Erkrankungen, ein 1,94-fach erhöhtes Risiko für Geburtseinleitung, ein 1,6-fach erhöhtes Risiko, mittels Sectio caesarea zu entbinden, sowie ein 1,67-fach erhöhtes Risiko für eine konsekutive Wundinfektion nach Sectio caesarea. Eine Beratung adipöser Frauen mit Kinderwunsch über diese Risiken bereits bei Planung einer Schwangerschaft ist sinnvoll, um diese Risiken in der Schwangerschaft durch vorangehende Gewichtsreduktion positiv zu beeinflussen.

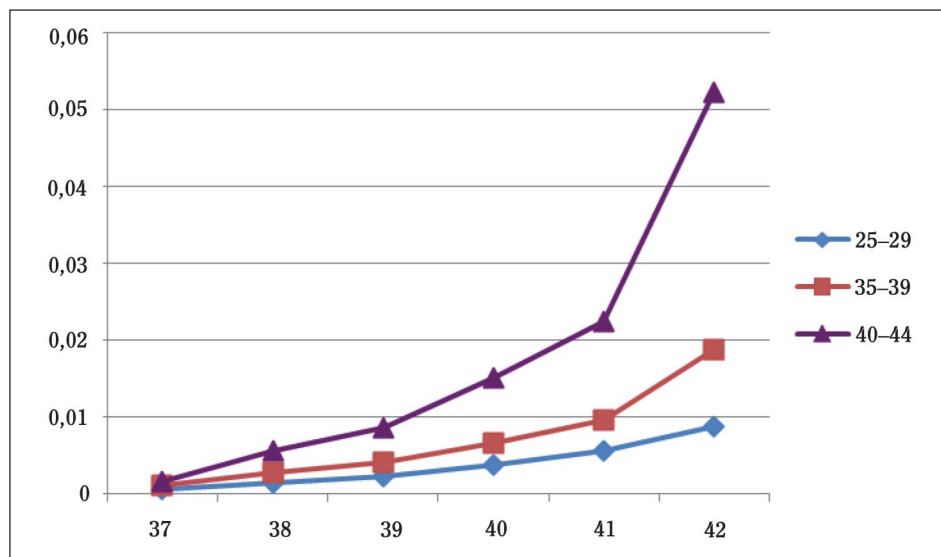
Aber auch die Prävalenz eines insulinabhängigen Diabetes in der Schwangerschaft nimmt mit steigendem mütterlichem Alter deutlich zu [2, 6, 9]. Die HAPO-Studie, die den Einfluss einer Hyperglykämie auf Schwangerschaftskomplikationen untersuchte, konnte zeigen, dass mit zunehmenden mütterlichen Glukosespiegeln die Rate an Kindern mit einem Geburtsgewicht über der 90. Perzentile, die Rate an Sectiones, die Rate der

klinisch relevanten neonatalen Hypoglykämien und die Rate des Nabelschnur-C-Peptids über der 90. Perzentile signifikant zunehmen. Besonders die Zunahme des C-Peptids im Nabelschnurblut gewinnt zunehmende Bedeutung, wenn man entsprechend der Barker-Hypothese von einem Einfluss des intrauterinen Milieus auf das spätere Leben ausgeht und damit mit erhöhten kardiovaskulären und metabolischen Erkrankungsrisiken dieser Kinder rechnen muss (die dann selbst ebenfalls wieder potenzielle Schwangere werden). Es konnte weiterhin gezeigt werden, dass es mit steigenden Glukosewerten zu einem moderaten, aber signifikanten Anstieg der Rate an Schulterdystokien und Präeklampsien kommt. Diese Daten zeigen die Bedeutung des oralen Glukosetoleranztests, insbesondere bei älteren Schwangeren.

Die Kontrolle am Geburtstermin

Der intrauterine Fruchttod (IUFT), vor allem am Termin, ist eine der am meisten gefürchteten Komplikationen in der Schwangerschaft. Der IUFT nimmt einerseits mit steigender Schwangerschaftsdauer, besonders bei Übertragung, zu [10], ebenso aber auch das Risiko eines IUFT mit zunehmendem mütterlichem Alter. Dieses erhöhte Risiko konnte in mehreren großen Studien, wie der von Reddy et al. [11] mit > 5 Mio. Schwangeren und derjenigen von Smith et al. [12], belegt werden. Bei Smith wurde ein 1,8–2,2-faches Risiko für IUFT für Schwangere zwischen 35 und 39 Jahren und ein 1,8–3,3-faches Risiko für IUFT für Schwangere > 40 Jahre im Verhältnis zu Schwangeren zwischen 20 und 25 Jahren angegeben. Andere Risikofaktoren neben dem Alter waren unter anderem Nulliparität (1,2–1,4-faches Risiko), Nikotinabusus (1,7–3,0-faches Risiko) und Adipositas (BMI > 30 : 2,1–2,8-faches Risiko).

Ein sehr interessantes und auch für die klinische Praxis relevantes Ergebnis wurde anhand einer Auswertung von > 6 Mio. Schwangerschaften von Bahtiyar et al. [13] präsentiert. Hier wurde die Rate der IUFT in der entsprechenden Schwangerschaftswoche zwischen SSW 37+0 und 42+0 zwischen den Altersgruppen 25–29 Jahre, 30–34 Jahre, 35–39 Jahre und ≥ 40 Jahre untersucht (Abb. 2). Es zeigte sich, dass das Risiko für einen IUFT in der SSW 42+0 für eine 25–29-jährige Mutter gleich hoch ist wie für eine 35–39-jährige Mutter in der SSW



2. Risiko eines intrauterinen Fruchttodes in Abhängigkeit vom Alter der Mutter. Mod. nach [13]

41+0 und eine 40–44-jährige Mutter in der SSW 39+0.

Daraus lässt sich folgern, dass eine dem mütterlichen Alter angepasste Kontrolle am errechneten Geburtstermin bei Müttern ab dem 35., spätestens aber ab dem 40. Lebensjahr möglicherweise bereits ab der SSW 39+0 beginnen sollte, um das Risiko eines IUFT auf dem Niveau einer 25–29-Jährigen zu halten.

Die Geburt

Alle aktuellen in der Literatur gefundenen Stellen berichten über ein Steigen der Sectiorate und der Rate vaginal-operativer Entbindungen mit zunehmendem mütterlichem Alter, sowohl bei Nulliparae als auch bei Multiparae. Gilbert et al. [14] beispielsweise beschreiben eine Sectiorate bei Müttern ≥ 40 Jahre von 47 % bei Nulliparae und von 29,6 % bei Multiparae (Tab. 2). Zum Teil könnte dies durch die Tatsache, dass es mit steigendem mütterlichem Alter zu einer erhöhten Anzahl an Beckenendlagen kommt (2,7 % bei Schwangeren < 25 Jahre vs. 5,6 % bei Schwangeren > 40 Jahre [15]), erklärt werden. Auch Smith et al. [16] untersuchten anhand großer Studien den Effekt des zunehmenden mütterlichen Alters

auf Sectionraten. Es konnte gezeigt werden, dass mit je 5 Jahren höherem mütterlichem Alter die Wahrscheinlichkeit, mittels Sectio zu entbinden, linear um das 1,49-Fache steigt. Weiters konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass mit je 5 Jahren zunehmendem mütterlichem Alter die durchschnittliche Wehentätigkeit bis zur Entbindung um ca. 0,49 Stunden zunimmt und das Risiko einer vaginal-operativen Entbindung ebenfalls um das 1,49-Fache steigt. Entsprechend den Daten von Smith stieg in Schottland zwischen 1980 und 2005 die Proportion (nicht die Anzahl!) der Schwangeren zwischen 30 und 34 Jahren um das 3-Fache, zwischen 35 und 39 um das 7-Fache und die Proportion der > 40 -jährigen Schwangeren um das 10-Fache. In derselben Zeit stieg die Sectiorate bei Nulliparae auf das Doppelte.

In derselben Studie wurde außerdem der Effekt des mütterlichen Alters auf die Kontraktilität der Uterusmuskulatur anhand von Myometrium-Biopsien bei elektiven Sectiones untersucht. Hierbei zeigte sich, dass mit zunehmendem mütterlichem Alter die Wahrscheinlichkeit einer spontanen myometranen Kontraktion abnahm, jedoch die Wahrscheinlichkeit einer multiphasischen und damit nicht zielführenden myometranen Kontraktion zunahm. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass daher die Zunah-

Tabelle 2: Mit dem mütterlichen Alter zunehmende Sectionraten. Nach [14].

	Nulliparae		Multiparae	
	20–29 Jahre	≥ 40 Jahre	20–29 Jahre	≥ 40 Jahre
Sectorate	22,5 %	47,0 %	17,8 %	29,6 %

me der Sectoraten bei erhöhtem mütterlichem Alter zu einem gewissen Teil auch eine biologische Ursache haben könnte.

Ausblick

Aufgrund der sozialen Entwicklung unserer Gesellschaft, aber auch der reproduktionsmedizinischen Möglichkeiten werden künftig immer mehr Frauen die Familienplanung auf spätere Lebensabschnitte verschieben. Damit wird die Gruppe der Schwangeren > 35 Jahre oder > 40 Jahre weiter zunehmen und in der klinischen Routine an Bedeutung gewinnen. Mit moderner Geburtshilfe und fetomaternaler Medizin können die meisten sich daraus ergebenden Risiken erfolgreich betreut und behandelt werden. Nichtsdestoweniger ist aber auch eine rechtzeitige Aufklärung jüngerer Frauen über die Risiken der späten Schwangerschaft gerechtfertigt. Ob und wie diese Aufklärung erfolgen soll, sollte sich vor allem aber die Bildungs- und Gesundheitspolitik überlegen und nicht uns Frauenärzte mit der sich verändernden demographischen Situation alleine lassen.

LITERATUR:

1. Statistik Austria.
2. Montan S. Increased risk in the elderly parturient. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007; 19: 110–2.
3. Hammaberg K, Clarke VE. Reasons for delaying childbearing – a survey of women aged over 35 years seeking assisted reproductive technology. *Aust Fam Physician* 2005; 34: 187–8.
4. Heffner LJ. Advanced maternal age – how old is too old? *N Engl J Med* 2004; 351: 1927–9.
5. Hook EB, Cross PK, Schreinemachers DM. Chromosomal abnormality rates at amniocentesis and in life born infants. *JAMA* 1983; 249: 2034–8.
6. Salihu HM, Wilson RE, Alio AP, et al. Advanced maternal age and risk of antepartum and intrapar-

tum stillbirth. *J Obstet Gynaecol Res* 2008; 34: 843–50.

7. Franz MB, Husslein PW, Zeisler H. Neue Methoden zur Früherkennung der Präeklampsie. *Gynäkologe* 2009; 42: 872–6.

8. Robinson HE, O'Connell CM, Joseph KS, et al. Maternal outcomes in pregnancies complicated by obesity. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 1357–64.

9. Jaccobsen B, Ladhofors L, Milsom I. Advanced maternal age an adverse perinatal outcome. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 727–33.

10. Franz MB, Lack N, Schiessl B, et al. Stillbirth following previous cesarean section in Bavaria/Germany 1987–2005. *Arch Gynecol Obstet* 2009; 279: 29–36.

11. Reddy UM, Ko CW, Willinger M. Maternal age and the risk of stillbirth throughout pregnancy in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: 764–70.

12. Smith GCS, Fretts RC. Stillbirth. *Lancet* 2007; 370: 1715–25.

13. Bahtiyar MO, Funai EF, Rosenberg V, et al. Stillbirth at term in women of advanced maternal age in the United States: when could the antenatal testing be initiated? *Am J Perinatol* 2008; 25: 301–4.

14. Gilbert WM, Nesbitt TS, Danielsen B. Childbearing beyond age 40: pregnancy outcome in 24,032 cases. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 9–14.

15. Ecker JL, Chen KT, Chen AP, et al. Increased risk of cesarean delivery with advancing maternal age: Indications and associated factors in nulliparous women. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 883–7.

16. Smith GCS, Cordeau Y, White IR, et al. The effect of delaying childbearing on primary cesarean section rates. *PLoS Med* 2008; 5: e144.

Korrespondenzadresse:

Dr. Maximilian Franz

Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin

Universitätsklinik für Frauenheilkunde

Medizinische Universität Wien

A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20

E-Mail:

maximilian.franz@meduniwien.ac.at

Kryokonservierung von reproduktivem Gewebe – Was ist in Österreich erlaubt und was nicht?

H. Husslein

Dieser Beitrag stellt ein Exzerpt der Master Thesis des Autors dar, welche er im Rahmen des Universitätslehrgangs „Medizinrecht“ zur Erlangung des akademischen Grades „Professional Master of Laws (Medical Law)“ PLL.M an der Johannes-Kepler-Universität Linz verfasst hat.

Einleitung

Die österreichische Geburts- und Bevölkerungsstatistik zeigt (i) einen konsequenten Anstieg des mütterlichen Alters bei der Geburt des ersten Kindes, (ii) eine seit den 1960er-Jahren abnehmende und in den vergangenen Jahren stagnierende Gesamtfertilitätsrate (durchschnittliche Kinderzahl pro Frau) und (iii) eine geradezu in astronomische Höhen steigende Lebenserwartung. Dies stellt eine durchaus bedrohliche Situation dar, aus welcher letztendlich neben einer Vielzahl von sozialpolitischen und wirtschaftlichen Problemen eine Schrumpfung und Überalterung der österreichischen Bevölkerung sowie eine zunehmende ungewollte Kinderlosigkeit resultierten.

Die Fruchtbarkeit einer Frau ist streng altersabhängig und die Häufigkeit einer Infertilität steigt bereits ab dem 30. Lebensjahr an (ca. 9,3 %), nimmt ab 35 Jahren dramatisch zu (ca. 29,6 %), um mit 45 Jahren nahezu 100 % zu erreichen [1–3]. Nachdem sich der Trend des steigenden mütterlichen Alters bei der ersten Geburt ungebremst fortsetzt, hat sich im Bereich der Reproduktionsmedizin das Interesse an Methoden des Fertilitätserhalts, insbesondere der Kryokonservierung von reproduktivem Gewebe, deutlich gesteigert. Die Einsatzgebiete der Kryopräservierung von reproduktivem Gewebe reichen von der (i) Kryokonservierung von überschüssigen Zellen oder Geweben nach einer IVF- oder ICSI-Be-handlung, (ii) der präventiven Einlagerung

im Rahmen von gut- und bösartigen Erkrankungen, welche mit einem hohen Risiko für eine nachfolgende Infertilität einhergehen, bis hin zur (iii) Kryokonservierung aus rein vorsorglichen Gründen.

Die möglichen Anwendungen der Kryopräservierung im Rahmen von reproduktionsmedizinischen Maßnahmen und die momentane österreichische Rechtslage sollen im Weiteren erläutert werden. Sowohl die routinemäßig eingesetzten Verfahren wie auch alle momentan möglichen experimentellen Verfahren und Einsatzgebiete werden bezüglich ihrer Zulässigkeit in der momentanen rechtlichen Situation in Österreich, also anhand des Fortpflanzungsmedizin-gesetzes (FMedG)* [4] und des Gewebesicherheitsgesetzes (GSG)** [5], analysiert.

Zulässigkeit der Kryokonservierung von reproduktivem Gewebe

■ Gewebesicherheitsgesetz

Die Kryokonservierung von Eierstock- und Hodengewebe, reifen und unreifen Eizellen, reifen Spermien und entwicklungsfähigen

* Bundesgesetz, mit dem Regelungen über die medizinisch unterstützte Fortpflanzung getroffen sowie das allgemeine bürgerliche Gesetzbuch, das Ehegesetz und die Jurisdiktionsnorm geändert werden.

** Bundesgesetz über die Festlegung von Qualitäts- und Sicherheitsstandards für die Gewinnung, Verarbeitung, Lagerung und Verteilung von menschlichen Zellen und Geweben zur Verwendung beim Menschen.

Zellen unterliegt generell dem Anwendungsbereich des GSG. Jede Einrichtung, die menschliche Zellen oder Gewebe zur Anwendung am Menschen verarbeitet, lagert oder verteilt, entspricht nach der Definition des § 2 Abs. 15 GSG einer Gewebebank. Somit bedarf jede Krankenanstalt oder Institution, welche reproduktives Gewebe oder reproduktive Zellen kryokonserviert, nach § 8 Abs. 1 und § 22 Abs. 1 GSG einer Bewilligung durch das BASG. Die Voraussetzungen einer solchen Bewilligung werden im § 23 GSG aufgelistet. Neben der Gewebebank selbst müssen laut § 8 Abs. 1 GSG auch alle einzelnen Verarbeitungsverfahren genehmigt werden.

Für die Kryokonservierung von reproduktivem Gewebe muss somit sämtlichen Vorschriften des GSG entsprochen werden. Das GSG schränkt jedoch die Kryokonservierung von reproduktivem Gewebe in keiner Weise ein, sondern stellt lediglich eine Form der Qualitätssicherung durch erzwungene Einhaltung von Mindeststandards dar. Es regelt die Gewinnung, Verarbeitung, Lagerung und Verteilung von menschlichen Zellen und Geweben zur Verwendung beim Menschen. Es regelt jedoch in keiner Weise, welche medizinischen oder persönlichen Umstände vorliegen müssen, damit ein Hantieren mit menschlichen Zellen oder Geweben zulässig ist. Es spielt somit im Rahmen des GSG keine Rolle, weshalb reproduktives Gewebe kryokonserviert wird, aber es wird genau die Art und Weise, wie dies zu erfolgen hat, vorgegeben.

■ Fortpflanzungsmedizingesetz

„Es ist prinzipiell jede medizinische Einzelhandlung, inklusive der Kryokonservierung, welche auf die Herbeiführung einer Schwangerschaft auf andere Weise als durch Geschlechtsverkehr abzielt, als Teil der medizinischen Fortpflanzung zu werten und fällt damit unter den Kernregelungsbereich des FMedG“ [7]. Es spielt insbesondere die Art und Weise, wie eine Schwangerschaft herbeigeführt wird, eine Rolle für die Frage, ob diese Methode von den Regelungen des FMedG erfasst wird oder nicht. Für die Zulässigkeit der Kryokonservierung von reproduktivem Gewebe nach dem FMedG kommt es daher auf die Zellen oder Gewebe an, welche kryokonserviert werden sollen, da sich daraus ergibt, ob für eine spätere Verwendung dieser Zellen eine medizinisch unterstützte Fortpflanzung notwendig ist oder nicht.

Die §§ 2 und 3 des FMedG regeln die Zulässigkeit der medizinisch unterstützten Fortpflanzung – nachdem die Kryokonservierung einen Teil der medizinisch unterstützten Fortpflanzung darstellt, gelten dieselben Voraussetzungen auch für die Kryokonservierung von reproduktivem Gewebe. Demnach ist es nur Personen unterschiedlichen Geschlechts, welche in einer Ehe oder eheähnlichen Lebensgemeinschaft leben, erlaubt, medizinisch unterstützte Fortpflanzung in Anspruch zu nehmen. Ferner müssen alle anderen zur Verfügung stehen und zumutbaren Methoden zur Herbeiführung einer Schwangerschaft durch Geschlechtsverkehr ausgeschöpft worden sein – die medizinisch unterstützte Fortpflanzung darf also nur als *Ultima Ratio* eingesetzt werden. Weiters wird die medizinisch unterstützte Fortpflanzung auf das so genannte homologe System beschränkt. Das bedeutet, dass sowohl der Samen des Mannes als auch die Eizelle der Frau von den Personen stammen müssen, welche die medizinisch unterstützte Fortpflanzung in Anspruch nehmen wollen. Eine Leihmutterschaft oder heterologe Eizellspende wird explizit verboten (§ 3 Abs. 3 FMedG). Eine Ausnahme macht das FMedG hier nur bei der unter § 1 Abs. 2 Z 1 geregelten intrauterinen Insemination. Hier darf ausnahmsweise der Samen eines Dritten verwendet werden (heterologe Insemination), nicht jedoch ein Gemisch aus verschiedenen Samen (§ 9 Abs. 3 FMedG). Eine IVF mit gespendetem Samen eines Dritten ist wiederum verboten. Ziel dieser ausgesprochen beschränkten Zulassung war in erster Linie, die Entstehung gespaltener familiärer Beziehungen zu verhindern, welche das Wohl des Kindes beeinträchtigen könnten (Aufspaltung der Elternschaft – im Extremfall bis zu fünf Elternteile im Fall der Leihmutterschaft mit Embryonenspende, nämlich: einen rechtlichen Vater, einen genetischen Vater, eine biologische Mutter [Leihmutter], eine genetische Mutter und eine rechtliche Mutter).

Eine Ausnahme für die Erfüllung dieser „Mindestvoraussetzungen“ wird durch § 2 Abs. 3 FMedG geregelt, welcher besagt, dass *„Samen, Eizellen, Hoden- oder Eierstockgewebe [...] auch für eine künftige medizinisch unterstützte Fortpflanzung entnommen und aufbewahrt werden [dürfen], wenn ein körperliches Leiden oder dessen dem Stand der Wissenschaft entsprechende Behandlung eine ernste Gefahr bewirkt, dass eine Schwangerschaft nicht mehr*

durch Geschlechtsverkehr herbeigeführt werden kann“. Durch diese Regelung soll es Menschen, welche durch eine gut- oder bösartige Erkrankung von einer in Zukunft drohenden Fortpflanzungsunfähigkeit betroffen sind, ermöglicht werden, Samen- oder Eizellen, Hoden- oder Eierstockgewebe tiefgekühlt aufzubewahren und diese zu einem späteren Zeitpunkt im Rahmen einer medizinisch unterstützten Fortpflanzung zu benützen. Die drohende Beeinträchtigung der Fortpflanzungsorgane und die sich daraus ergebende Infertilität können das Resultat der Erkrankung selbst oder Resultat der notwendigen Therapien sein. Dies gilt auch für den Fall, dass der oder die Betroffenen aktuell noch gar keinen Kinderwunsch haben, noch nicht den richtigen Lebenspartner gefunden haben oder noch nicht in einer Ehe oder eheähnlichen Lebensgemeinschaft leben. Auch muss zu dem Zeitpunkt, zu welchem laut § 2 Abs. 3 FMedG Samen-, Eizellen, Hoden- oder Eierstockgewebe entnommen und kryokonserviert werden kann, noch gar keine Unfruchtbarkeit bestehen. Somit wurde durch den im Rahmen der Novellierung des FMedG im Jahr 2004 neu entstandenen § 2 Abs. 3 FMedG die Möglichkeit geschaffen, dass Personen, welche an einer Erkrankung leiden, wodurch eine ernste Gefahr entsteht, dass eine Schwangerschaft nicht mehr durch Geschlechtsverkehr herbeigeführt werden kann oder deren dem Stand der Wissenschaft entsprechende Behandlung dieselbe Konsequenz hat, Samen- oder Eizellen, Hoden- oder Eierstockgewebe zu einem Zeitpunkt entnehmen und einfrieren, zu welchem alle anderen Bedingungen, welche sonst für die Zulässigkeit der Anwendung von Verfahren der medizinisch unterstützten Fortpflanzung laut FMedG notwendig sind, noch nicht erfüllt sind. Für die tatsächliche Benützung der kryokonservierten reproduktiven Zellen im Rahmen einer medizinisch unterstützten Fortpflanzung zu einem späteren Zeitpunkt, zu welchem die Erkrankung als geheilt gilt, müssen jedoch die vom FMedG gestellten Bedingungen, wie etwa das Vorhandensein einer aufrechten Ehe oder eheähnlichen Lebensgemeinschaft zwischen zwei verschiedengeschlechtlichen Partnern, natürlich wieder erfüllt werden.

Dass diese in § 2 Abs. 3 FMedG geschaffene Regelung für den Einsatz der Kryokonservierung ausschließlich für Personen mit Erkrankungen, welche die Fertilität bedrohen, und nicht für den Einsatz der so

genannten „elektiven“ Kryokonservierung („social freezing“) von reproduktiven Zellen und Geweben gilt, wird in der Regierungsvorlage [8] der Novelle des FMedG 2004 deutlich gemacht: *„Diese Regelung soll freilich nur für den Fall einer Erkrankung oder einer Therapie gelten, mit der die ernste Gefahr des Verlustes der Fortpflanzungsfähigkeit verbunden ist. Eine allgemeine oder sich auf sonstige Lebensrisiken (gefährliches Unternehmen, gefährliche Reise etc.) beziehende ‚vorsorgliche Einlagerung‘ von Gameten soll nicht ermöglicht werden. Ohne die in § 2 Abs. 3 genannten Voraussetzungen dürfen Gameten nicht für eine spätere medizinisch unterstützte Fortpflanzung aufbewahrt werden.“*

Für die einzelnen reproduktiven Gewebe bzw. Zellen bedeutet dies nun zusammengefasst Folgendes:

1. Kryokonservierung von Ovarialgewebe (Ovarian Tissue Banking)

Die Kryokonservierung von Ovarialgewebe mit anschließender orthotoper Reimplantation führt in ca. 50 % der Fälle zu einer spontanen, durch regulären Geschlechtsverkehr zustande kommenden Schwangerschaft. Nur in den anderen 50 % der Fälle ist die Anwendung reproduktionsmedizinischer Maßnahmen, insbesondere einer IVF oder ICSI, notwendig [6]. Nachdem das FMedG nur Behandlungen der medizinisch unterstützten Fortpflanzung regelt, wird die Kryokonservierung von Ovarialgewebe vom FMedG nicht erfasst, weil *a priori* immer die Möglichkeit einer natürlichen Konzeption besteht. Nur in Fällen, in welchen eine natürliche Konzeption nicht stattfindet und dadurch eine IVF oder ICSI notwendig ist, gelten die Regelungen des FMedG. Das FMedG gilt jedoch erst ab dem Zeitpunkt, an welchem das kryopräservierte Eierstockgewebe (eigentlich die extrahierten Eizellen) im Rahmen einer IVF oder ICSI eingesetzt wird, also erst, wenn eine natürliche Konzeption nach orthotoper Reimplantation von Eierstockgewebe erfolglos war und zu keinem Zeitpunkt davor. Somit spielt auch der Grund, weshalb Eierstockgewebe operativ entnommen und kryokonserviert wird, keine Rolle, da es *a priori* nicht von den Regelungen des FMedG erfasst wird. Eierstockgewebe kann somit aus medizinisch indizierten wie auch aus elektiven Gründen erfolgen. Eine vorsorgliche Kryokonservierung von Eierstockgewebe ist somit ebenfalls erlaubt.

2. Kryokonservierung von allen anderen reproduktiven Geweben

Die Kryokonservierung von reifen und unreifen Eizellen, reifen Spermien und Hodengewebe fällt in den Regelungsbereich des FMedG. Bei jeder einzelnen der oben genannten reproduktiven Zellen und Geweben ist eine Schwangerschaft nur mehr mittels Methoden der medizinisch unterstützten Fortpflanzung möglich. Somit müssen zu jedem Zeitpunkt, also bereits zum Zeitpunkt der Planung der Zell- oder Gewebeentnahme, alle Bedingungen und Auflagen des FMedG erfüllt werden. Eine Kryokonservierung der genannten reproduktiven Zellen und Geweben ist somit nur möglich, wenn diese im Rahmen von Verfahren der medizinisch unterstützten Fortpflanzung als überschüssige Zellen oder Gewebe übrig bleiben oder wenn die in § 2 Abs. 3 FMedG genannten Voraussetzungen erfüllt sind, also im Falle, dass durch eine Erkrankung oder deren Therapie eine ernsthafte Gefahr für eine zukünftige Infertilität besteht.

Eine Kryokonservierung aus rein vorsorglichen Überlegungen wird zwar im Gesetzestext nicht explizit verboten, jedoch wird dieses Thema in der Regierungsvorlage der FMedG-Novelle angesprochen und darauf hingewiesen, dass eine solche vorsorgliche Einlagerung nicht ermöglicht werden soll.

3. Kryokonservierung von entwicklungsfähigen Zellen

Die Kryokonservierung von entwicklungsfähigen Zellen (= Embryonen) wird im FMedG nur im § 17 explizit erwähnt. Hier wird die Aufbewahrungsdauer von entwicklungsfähigen Zellen geregelt und auf höchstens 10 Jahre oder bis auf Widerruf der Frau, von der die Eizellen stammen, oder bis zum Tod eines der Ehegatten oder Lebensgefährten limitiert.

Nachdem zur Herstellung eines extrakorporalen Embryos in jedem Fall Verfahren der medizinisch unterstützten Fortpflanzung angewendet werden müssen, fällt die Kryokonservierung von entwicklungsfähigen Zellen selbstverständlich in den Geltungsbereich des FMedG. Somit müssen bereits vor der Erzeugung des Embryos alle vom FMedG vorgegebenen Voraussetzungen erfüllt sein, um eine medizinisch unterstützte Fortpflanzung in Anspruch nehmen zu dürfen. Entstehen im Rahmen einer IVF- oder ICSI-Behandlung überzählige Embryonen, so können diese kryokonserviert werden.

Interessanterweise werden im § 2 Abs. 3 FMedG, welcher die Kryokonservierung von Samen, Eizellen, Hoden- oder Eierstockgewebe im Falle einer drohenden erkrankungsbedingten Infertilität erlaubt, entwicklungsfähige Zellen nicht erwähnt. Es stellt sich daher die Frage, ob die von einer solchen Erkrankung Betroffenen, für den Fall, dass sie bereits einen verschiedengeschlechtlichen Partner haben, mit welchem sie in einer Ehe oder eheähnlichen Lebensgemeinschaft leben, auch mittels IVF oder ICSI gezeugte Embryonen einfrieren dürfen. Es ergibt sich vielmehr noch die Frage, ob diese Menschen überhaupt eine medizinisch unterstützte Fortpflanzung in Anspruch nehmen dürfen, denn eine Infertilität liegt in diesen Fällen initial meist noch nicht vor.

Auch die Erläuterungen der Regierungsvorlage der FMedG-Novelle gehen auf diese Situation nicht näher ein [9].

Die Fragestellung, ob Embryonen im Gegensatz zu Samen, Eizellen, Hoden- oder Eierstockgewebe bei drohender Infertilität durch eine Erkrankung eingelagert werden dürfen, ist deshalb von Bedeutung, da die Kryokonservierung von Embryonen weiterhin die mit Abstand etablierteste Methode darstellt, mit welcher die höchsten Schwangerschaftsraten erzielt werden können. Seit der Einführung der Vitrifikation von reifen Eizellen besteht zwar in spezialisierten Zentren kein Unterschied in den Lebendgeburtsraten pro *in vitro* fertilisierter frischer Eizelle verglichen mit einer kryokonservierten und anschließend *in vitro* fertilisierten Eizelle, jedoch ist dies mit Sicherheit noch nicht in allen Zentren der Fall [10]. Jedenfalls befand sich zum Zeitpunkt der Einführung des § 2 Abs. 3 FMedG die Methode der Vitrifikation von reifen Eizellen erst in den Kinderschuhen. Somit stellte die Kryokonservierung von Embryonen zum Zeitpunkt der Gesetzesnovelle in jedem Fall die überlegene Methode dar. Auch heute muss man wahrscheinlich sagen, dass die Kryokonservierung von Embryonen, wenn man von den Erfolgen in einigen hochspezialisierten Zentren absieht, noch immer die Methode der Wahl darstellt. Nachdem jedoch weder im § 2 Abs. 3 des FMedG noch in den entsprechenden Erläuterungen reproduktionsfähige Zellen erwähnt werden und zu dem Zeitpunkt der durchzuführenden IVF oder ICSI, in der in § 2 Abs. 3 FMedG geschilderten Situation, noch keine Infertilität vorliegt, ist die Kryokonservierung von Embryonen durch § 2 Abs. 2 untersagt, welcher besagt, dass eine medizinisch unter-

stützte Fortpflanzung nur dann zulässig ist, wenn „nach dem Stand der Wissenschaft und Erfahrung alle anderen möglichen und zumutbaren Behandlungen zur Herbeiführung einer Schwangerschaft durch Geschlechtsverkehr erfolglos gewesen oder aussichtslos sind“.

Zusammenfassend ist somit die Kryokonservierung von Embryonen nur im Falle von überzähligen Embryonen infolge einer IVF oder ICSI zulässig. Eine Kryopräservierung von Embryonen wegen einer in Zukunft drohenden, krankheitsbedingten Infertilität ist nicht möglich, da eine medizinisch unterstützte Fortpflanzung nur dann erlaubt ist, wenn alle anderen Möglichkeiten der natürlichen Konzeption ausgeschöpft worden sind. Ist dies jedoch der Fall, d. h. die Betroffenen haben bereits vor der Inkenntnissetzung über die die Fertilität bedrohende Erkrankung einen unerfüllten Kinderwunsch gehabt, welcher bereits abgeklärt wurde, so ist eine medizinisch unterstützte Fortpflanzung und somit auch die Kryopräservierung von Embryonen selbstverständlich erlaubt.

Dauer der Aufbewahrung

■ Gewebesicherheitsgesetz

Das GSG schränkt die zeitliche Dauer der Aufbewahrung bzw. Konservierung in keiner Weise ein. Die Lagerung hat jedoch nach § 14 GSG dem Stand der Wissenschaft und Technik zu entsprechen und sämtliche Verfahren im Zusammenhang mit der Lagerung bedürfen sog. „standard operating procedures“ (SOP). Weiters muss die Lagerung unter kontrollierten Bedingungen erfolgen und durch regelmäßige Kontrollen die Sicherheit der gelagerten Zellen oder Gewebe gewährleistet werden. Im Falle eines schwerwiegenden Zwischenfalls, welcher die Qualität oder Sicherheit der gelagerten Zellen oder Gewebe beeinflussen könnte, muss dieser unverzüglich, inklusive eines Berichtes über Ursachen und Folgen, an das BASG gemeldet werden (§ 17 GSG).

■ Fortpflanzungsmedizinengesetz

Im FMedG werden Fragen zur Aufbewahrung in seinem § 17 abgehandelt. Prinzipiell muss zwischen (i) Samen, Eizellen sowie Hoden- und Eierstockgewebe und (ii) entwicklungsfähigen Zellen (= Embryonen) unterschieden werden. Das FMedG gibt lediglich für die unter (ii) angeführten ent-

wicklungsfähigen Zellen eine zeitliche Aufbewahrungsfrist von 10 Jahren vor. Die unter (i) angeführten Zellen und Gewebe können ohne zeitliche Limitierung aufbewahrt werden, längstens jedoch bis zum Widerruf oder dem Tod der Person, von der sie stammen. Entwicklungsfähige Zellen dürfen, wie oben angeführt, längstens 10 Jahre oder bis zum Widerruf der Frau, von der die Eizellen stammen, oder bis zum Tod eines der Ehegatten oder Lebensgefährten aufbewahrt werden. Die Kopplung der Aufbewahrung von entwicklungsfähigen Zellen an den Tod des Ehegatten oder Lebensgefährten ergibt sich aus § 2 Abs. 1 FMedG, nach welchem eine medizinisch unterstützte Fortpflanzung grundsätzlich nur in aufrechter Ehe oder eheähnlicher Lebensgemeinschaft von Personen unterschiedlichen Geschlechts zulässig ist. Sobald somit einer der Ehegatten oder Lebensgefährten verstirbt, ist die Verwendung von Embryonen, welche im Rahmen einer vorangehenden, medizinisch unterstützten Fortpflanzung gewonnen und kryokonserviert wurden, nicht mehr zulässig und somit auch eine weitere Aufbewahrung obsolet bzw. gesetzeswidrig.

Zusammenfassung

Angesichts der demographischen Entwicklung in Österreich, der sinkenden Reproduktionsrate und des konstant steigenden mütterlichen Alters bei der ersten Geburt ist es notwendig geworden, alle Möglichkeiten der Gegensteuerung in diesen Belangen in Betracht zu ziehen. Selbstverständlich wäre eine Gesellschaftspolitik, die es Frauen ermöglicht, Kinder und Karriere zu verbinden, die beste Lösung. Doch ist eine solche politische Lösung, insbesondere für Frauen höherer Bildungsstufen, derzeit nicht in Sicht. Da sowohl unsere Lebenserwartung als auch das mütterliche Alter bei der ersten Geburt stetig steigen und die Anzahl der geborenen Kinder fällt, sollten wir darüber nachdenken, ob angesichts dieser Entwicklung nicht die reproduktive Phase der Frau auf Kosten des Seniums ausgedehnt werden sollte [11]. Die vorsorgliche Kryokonservierung von reproduktivem Gewebe stellt eine solche Möglichkeit dar.

Die Erfolge der Kryopräservierung von reproduktivem Gewebe haben in den vergangenen Jahren rasant zugenommen. Die Kryokonservierung von Embryonen und reifen männlichen Samenzellen stellt bereits einen medizinischen Standard dar, die Kryo-

konservierung von reifen Eizellen und Eierstockgewebe gilt zwar noch als experimentelles Verfahren, hat sich jedoch in den vergangenen Jahren durch intensive Forschung deutlich verbessert und erreicht mittlerweile nahezu die Lebendgeburtensraten von konventionellen Methoden. Die amerikanische Gesellschaft für Reproduktionsmedizin errechnete, dass ausgehend von einem durchschnittlichen Alter von 33 Jahren zum Zeitpunkt der Eizell-Kryokonservierung ungefähr 5 % aller eingefrorenen Eizellen zu einer Einnistung einer Schwangerschaft nach IVF oder ICSI und dies wiederum zu einer Lebendgeburt von ca. 4 % führen würde. Eine Frau, welche 20–25 Eizellen eingefroren hat, hat somit eine nahezu 100%ige Chance einer Lebendgeburt. Je jünger die Eizellen zum Zeitpunkt der Kryokonservierung sind, desto weniger Eizellen sind zum Erreichen einer Lebendgeburt notwendig, während die notwendige Anzahl von Eizellen mit steigendem Alter ansteigt [12].

Die theoretischen Bedrohungen der vorsorglichen Kryokonservierung von reproduktivem Gewebe sind überschaubar und gesetzlich einfach zu regulieren. Die Befürchtung, dass durch den Einsatz dieser Methode die natürliche Befruchtung verdrängt würde und in Zukunft nur mehr Frauen in hohem Alter erstmals Mütter würden, ist unberechtigt [13]. Eine Verwendung der vorsorglich kryopräservierten Eizellen im Rahmen einer IVF oder ICSI wäre natürlich weiterhin nur unter Erfüllung aller Auflagen des FMedG zulässig. Auch in allen anderen relevanten Belangen, wie beispielsweise einer möglichen Manipulation der Eizelle, würde natürlich weiterhin das FMedG gelten, welches eine solche Manipulation in seiner geltenden Fassung verbietet. Eine Altersobergrenze für die Verwendung der kryokonservierten Eizellen kann man unter Umständen gesetzlich festlegen. Das durchschnittliche Alter des Beginns der Menopause, nämlich 50 Jahre, wäre ein natürlicher Attraktor.

Schlussfolgerungen

Die Kryokonservierung von reproduktivem Gewebe ist in Österreich durch das FMedG und das GSG klar geregelt. Aufgrund der demographischen Entwicklung unseres Landes und der Dynamik der medizinischen Forschung im Bereich der Reproduktionsmedizin sind jedoch einige gesetzliche Regelungen nicht mehr zeitgemäß und zum Teil

sogar verfassungsrechtlich bedenklich. Insbesondere das Verbot der vorsorglichen Kryokonservierung von reifen Eizellen, bei gleichzeitigem Verbot der heterologen Eizellspende (§ 3 Abs. 3 FMedG), scheint widersprüchlich und nicht sinnvoll. Eine Zulassung der vorsorglichen Kryokonservierung von reproduktivem Gewebe, insbesondere reifer Eizellen, bringt lediglich Vorteile. Gesetzliche Rahmenbedingungen, um Missbrauch zu verhindern, könnten einfach geschaffen werden. Die Tatsache, dass die vorsorgliche Kryokonservierung von Eierstockgewebe laut der geltenden Gesetzgebung möglich ist, stellt einen weiteren Widerspruch dar, welcher vom Gesetzgeber mit Sicherheit nicht gewollt ist.

Eine Novellierung des FMedG und eine Zulassung der vorsorglichen Kryokonservierung von sämtlichen reproduktiven Geweben scheint daher dringend angebracht.

LITERATUR:

1. Committee on Gynecologic Practice of American College of Obstetricians and Gynecologists; Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Age-related fertility decline: a committee opinion. *Fertil Steril* 2008; 90: 486–7.
2. Menken J, Trussell J, Larsen U. Age and infertility. *Science* 1986; 233: 1389–94.
3. Practice Committee of Society for Assisted Reproductive Technology; Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Essential elements of informed consent for elective oocyte cryopreservation: a Practice Committee opinion. *Fertil Steril* 2008; 90 (Suppl): S134–S135.
4. BGBl I 275/1992.
5. BGBl I 49/2008.
6. Donnez J, Silber S, Andersen CY, et al. Children born after autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue. A review of 13 live births. *Ann Med* 2011; 43: 437–50.
7. Mayrhofer M. Reproduktionsmedizinrecht. Neuer wissenschaftlicher Verlag, Wien, 2003.
8. ErläutRV 678 BlgNR 22. GP, 5.
9. ErläutRV 678 BlgNR 22. GP, 4.
10. Rienzi L, Romano S, Albricci L, et al. Embryo development of fresh 'versus' vitrified metaphase II oocytes after ICSI: a prospective randomized sibling-oocyte study. *Hum Reprod* 2010; 25: 66–73.
11. Husslein P, Franz M. Reproduktionsmedizin als Lifestyle-Konzept. *Frauenarzt* 2008; 49: 1129–33.
12. Practice Committee of the Society for Assisted Reproductive Technology; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Essential elements of informed consent for elective oocyte cryopreservation: a Practice Committee opinion. *Fertil Steril* 2007; 88: 1495–6.
13. Weiser U, Kugler M. Social Egg Freezing: Kinder aus der Kälte. *Die Presse*, 4.8.2012.

Korrespondenzadresse:

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

Definitionen in der Geburtshilfe – Geburtshilfliche Anamnese

H. Helmer

Die Erhebung der geburtshilflichen Anamnese ist ein wichtiger Bestandteil zur Risiko-Evaluierung der bestehenden Schwangerschaft. Im US-Standardwerk der Geburtshilfe *Williams Obstetrics* wird gefordert, dass alle Daten, die für die Behandlung von Mutter und Kind(ern) wichtig sind, in klarer Form dokumentiert werden sollen, damit diese vom Behandlungsteam korrekt interpretiert werden können [1]. Als Basis dient die Übermittlung der Anzahl der vorausgegangenen Schwangerschaften – wobei die bestehende Schwangerschaft immer inkludiert wird – sowie der vorausgegangenen Geburten, in Österreich definiert durch das Hebammengesetz. Meistens wird dazu das System Gx Px verwendet. Allerdings wird bei einer Anamnese G4 P3 nichts Näheres über die 3 erfolgten Geburten berichtet. Es könnten Frühgeburten oder Zwillingsgeburten gewesen sein oder auch 3 Geburten am Termin. Weiters ist bei einer Angabe von G4 P2 nicht klar, ob es anamnestisch neben den 2 Geburten beispielsweise einen spontanen Spätabort, eine Abruption oder eine Tubaria gegeben hat. An dieser Stelle wird, wie bereits in einem früheren Artikel in dieser Zeitschrift beschrieben, darauf hingewiesen, dass die Geburt einer Zwillings- oder Mehrlingsschwangerschaft anamnestisch als eine Geburt gezählt wird [2].

Zur besseren Beschreibung wird im angelsächsischen Sprachraum das Gx-P_{TPAL}-System verwendet, wobei TPAL für „Term deliveries, Preterm deliveries, All other pregnancies and Live children“ steht [3]. Auch bei Verwendung dieses Systems bleibt ungeklärt, ob eine vorangegangene Frühgeburt nun spontan oder iatrogen erfolgte oder ob anamnestisch ein Abort oder eine Tubargravidität erhoben wurde. Eine Möglichkeit besteht nun darin, alle wesentlichen geburtshilflichen Parameter vorangegangener Geburten aufzulisten, das reduziert naturgemäß jedoch die Überschaubarkeit eines solchen Systems. Es ist auch klar, dass andere anamnestische Angaben zu vorangegangenen Schwangerschaften und Geburten aus reproduktionsmedizinischer Sicht relevanter sind als aus geburtshilflicher Sicht. Ich glaube daher, dass die Verwendung des beschriebenen TPAL-Systems eine Verbesserung zur reinen Angabe

der Anzahl der Schwangerschaften und Geburten darstellt, das überschaubar ist und in kurzer Form die wichtigsten Daten zur Anamnese übermittelt. Ich trete dafür ein, dass diese Form der Zusammenfassung z. B. als TFAL für „Termingeburten, Frühgeburten, Alle anderen Geburten und Lebende Kinder“ auch im deutschen Sprachraum in der Geburtshilfe eingeführt wird.

Begriffsbestimmungen zur Gravidität und Parität

Eindeutig sind die Begriffe „Nulligravida“ (keine vorausgegangene Schwangerschaft) und „Nullipara“ (keine vorausgegangene Geburt) sowie „Primigravida“ (eine vorausgegangene Schwangerschaft) und „Primipara“ (eine vorausgegangene Geburt). Die Begriffe „Pluripara“ und „Multipara“ sind nicht so eindeutig beschrieben. In den meisten Lehrbüchern wird die Pluriparität mit 2–5 vorausgegangenen Geburten (was auch dem lat. *plus, pluris*, also „mehr“ entspricht) und die Multiparität mit > 5 Geburten (lat. *multus*, „viel“) beschrieben, einige Bücher verwenden die beiden Begriffe auch synonym. Interessant ist die Verwendung der beiden Begriffe in der Veterinärmedizin; dort versteht man unter multiparen Säugetieren solche mit Geburt von Mehrlingen, während Pluriparae Säugetiere mit > 2 Geburten sind.

LITERATUR:

1. Cunningham FG, Williams JW (eds). *Williams obstetrics*. 22nd ed. McGraw-Hill, New York, 2005.
2. Helmer H. Definitionen in der Geburtshilfe: Zwillinge wurden geboren: Eine Geburt oder zwei Geburten? *Speculum* 2010; 28 (2): 19–20.
3. Creinin MD, Simhan HN. Can we communicate gravidity and parity better? *Obstet Gynecol* 2009; 113: 709–11.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. Hanns Helmer
Universitätsklinik für Frauenheilkunde
Medizinische Universität Wien
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
E-Mail: hanns.helmer@meduniwien.ac.at

Bayer HealthCare-News

Qlaira® – Orale Kontrazeption mit Zusatznutzen

Qlaira® ist seit 2009 in der Schweiz für die orale Kontrazeption indiziert [1]. Im April 2011 wurde Qlaira® zusätzlich für die Indikation zur Behandlung einer idiopathischen Hypermenorrhoe zugelassen [1]. Neuste Studienergebnisse weisen zudem auf einen positiven Effekt auf die weibliche Sexualität und zyklusbedingte Beschwerden hin [2, 3].

Qlaira® ist das erste kombinierte orale Kontrazeptivum (KOK) mit der Wirkung des körpereigenen Estradiols. Qlaira® enthält Estradiolvalerat (E₂V), die veresterte Form des natürlichen 17β-Estradiols, und Dienogest (DNG) als Gestagenkomponente. Qlaira® wird durchgehend, in einem dynamisch dosierten 26/2-Schema, eingenommen [1]. Dies ermöglicht eine optimierte Zykluskontrolle in allen Phasen bei gleichzeitig möglichst niedriger Dosierung von E₂V und DNG [1, 4]. Die Serum-Estradiolspiegel bleiben über den gesamten Zyklus konstant [5, 6].

Zuverlässig verhüten: Bessere Compliance dank durchgehender Einnahme [1, 7]

Die durchgehende Einnahme von Qlaira® trägt dazu bei, die orale Verhütung so einfach wie möglich zu machen. So erübrigt sich die Frage, ob an einem Tag eine Pille genommen werden muss oder nicht. Untersuchungen haben gezeigt, dass sich die durchgehende Einnahme positiv auf die Compliance auswirken kann [7]. Zusätzlich führt die verkürzte hormonfreie Phase zu weniger hormonellen Fluktuationen, welche sich in Form von zyklusbedingten Beschwerden äussern können [2, 8].

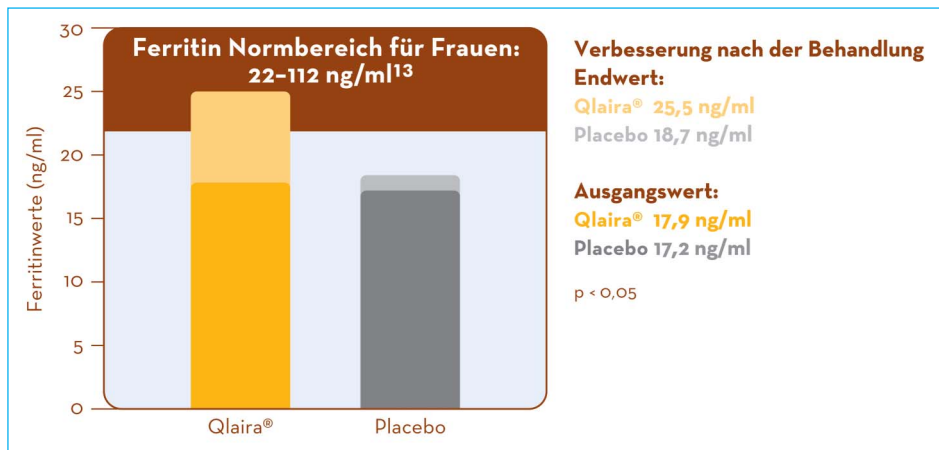
Qlaira® – das einzige orale Kontrazeptivum mit der Zusatzindikation Hypermenorrhoe [1]

Der stabile Serum-Estradiolspiegel sowie die starke atrophisierende Wirkung von DNG auf das Endometrium führen dazu, dass Blutungen unter Qlaira® kurz und

leicht ausfallen. Bei Frauen mit einer Hypermenorrhoe konnte in einer Studie gezeigt werden, dass Qlaira® den medianen menstruellen Blutverlust nach 7 Zyklen um 88 % reduziert (im Vergleich zur Reduktion mit Placebo von 24 %) [5, 6, 10–12]. Dabei trat die Wirkung rasch ein: Bereits während des zweiten Zyklus kam es zu einer starken Reduktion der menstruellen Blutung, welcher über die gesamte Behandlungsperiode (7 Zyklen) erhalten blieb [12]. Die durch Qlaira® erreichte Reduktion des Blutverlustes geht mit einer Verbesserung der Eisenwerte einher. So konnten mit Qlaira® nach 7 Behandlungszyklen Ferritinwerte erreicht werden, die im Normbereich liegen (Abb. 1) [12]. Ausserdem kam es zu einer signifikanten Verbesserung des Hämatokrit- ($p = 0,0002$) und des Hämoglobinwertes ($p < 0,0001$) [12].

Weniger zyklusbedingte Beschwerden für eine verbesserte Lebensqualität [2, 14]

Neben starken Blutungen können auch zyklusbedingte Beschwerden den Alltag betroffener Frauen einschränken. Diese treten vor allem bei KOKs im konventionellen 21/7-Regime auf und lassen sich zu folgenden häufigsten Beschwerden zusammenfassen: Kopfschmerzen, Unterleibsschmerzen, Blähungen, Brustspannen, Übelkeit [8]. Gemäss Untersuchungen leiden rund 70 % aller Frauen im 7-tägigen hormonfreien Intervall an Beschwerden wie Kopf- und Unterleibsschmerzen [8]. Über die Hälfte von ihnen setzt in dieser Zeit schmerzlindernde Medikamente ein [8]. Die Beschwerden können die Compliance verschlechtern oder auch das Absetzen des Präparates zur Folge haben [15, 16]. Präparate mit einem



1. Veränderung der Ferritinwerte: Qlaira® vs. Placebo. Adaptiert nach Fraser et al. [12].

verkürzten hormonfreien Intervall werden mit einer Reduktion dieser Beschwerden in Verbindung gebracht [8]. Neuste Studienergebnisse bestätigen diesen Zusammenhang für Qlaira®: So werden die Schmerzparameter Kopf- und Unterleibsschmerzen gegenüber dem Vergleichspräparat Microgynon® 30 stärker reduziert ($p < 0,0001$). Insgesamt konnte nach der Behandlung mit Qlaira® eine Halbierung der Beschwerden bei über der Hälfte der Studienteilnehmerinnen erreicht werden (Abb. 2). Darüber hinaus war der Einsatz von Schmerzmitteln in der Qlaira®-Gruppe vergleichsweise geringer [2].

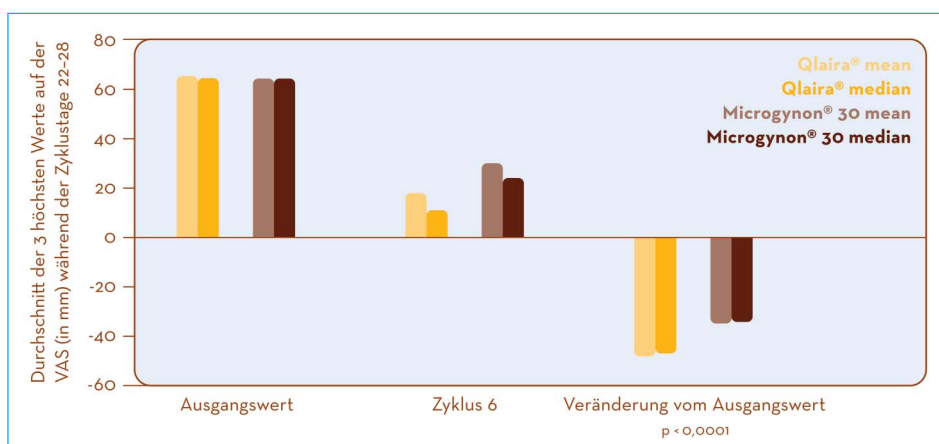
Positiver Effekt auf die weibliche Sexualität [3]

Qlaira® kann die weibliche Sexualität auf positive Weise beeinflussen [3]. Zum einen werden die SHBG*-Spiegel unter Qlaira® nur minimal erhöht im Gegensatz zu anderen oralen Kontrazeptiva [19], sodass mehr frei verfügbares Testosteron im Organis-

* Sexualhormon-bindendes Globulin

mus vorhanden ist [3]. Zum anderen sorgen die stabilen Serum-Estradiolspiegel [5, 6], die im Normbereich der früheren follikulären Phase des spontanen Menstruationszyklus liegen, für weniger hormonelle Schwankungen [5, 6]. Zusätzlich können vaginale Oberflächenzellen unter dem Einsatz von E₂V besser reifen als unter herkömmlichem Ethinylestradiol (EE) [20]. Dies resultiert in einer besseren Befeuchtung der Scheide und führt dadurch zu einem geringeren mechanischen Widerstand [3].

Qlaira® ist das erste orale Kontrazeptivum mit der Wirkung des körpereigenen Estradiols und des bewährten Dienogests als Kombinationspartner und bietet eine hohe kontrazeptive Zuverlässigkeit (Pearl-Index 0,42) sowie Zusatznutzen neben der Verhütung [1, 2, 9, 12, 17]. 80 % der Anwenderinnen sind mit Qlaira® als ihre Wahl der Kontrazeption zufrieden [18].



2. Reduktion zyklusbedingter Beschwerden: Qlaira® vs. Microgynon® 30. Gemessen wurde die Intensität der Hormontzugs-symptome Kopfschmerzen und Unterleibsschmerzen bei Frauen, welche entweder E₂V/DNG oder EE/LNG erhielten [2].

Was gilt es bei der Verschreibung von Qlaira® zu beachten?

Epidemiologische Studien deuten auf eine mögliche Assoziation zwischen der Einnahme von KOKs und einem erhöhten Risiko für arterielle und venöse thromboembolische Erkrankungen wie tiefe Venenthrombose, Lungenembolie, Myokardinfarkt und zerebrovaskulärer Insult hin. Diese Ereignisse treten selten auf, können aber tödlich verlaufen. Dieses Risiko muss bei der Verordnung von KOKs berücksichtigt werden, besonders bei Vorliegen von Risikofaktoren. Es ist bisher nicht bekannt, wie sich der Einsatz von E₂V anstelle von EE in Kombination mit DNG auswirkt. Zu den häufigsten Nebenwirkungen von Qlaira® zählen: Übelkeit, Schmerzen in den Mammæ und Blutungsunregelmäßigkeiten [1].

LITERATUR:

1. Qlaira® Fachinformation, Stand Februar 2012, Swissmedic Schweizerisches Heilmittelinstitut, www.swissmedicinfo.ch.
2. West M, Macias G, Merki-Feld GS, et al. Hormone withdrawal-associated symptoms in women taking combined oral contraceptives: comparison of estradiol valerate/dienogest versus ethinylestradiol/levonorgestrel. Poster presented at ISGE 2012.
3. Mueck AO. Kontrazeption mit Qlaira – 40 Fragen und Antworten. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, 2010.
4. Endrikat J, Parke S, Trummer D, et al. Ovulation inhibition with four variations of a four-phasic estradiol valerate/dienogest combined oral contraceptive: results of two prospective, randomized, open-label studies. *Contraception* 2008; 78: 218–25.
5. Fruzzetti F, Trémollières F, Bitzer J. An overview of the development of combined oral contraceptives containing estradiol: focus on estradiol valerate/dienogest. *Gynecol Endocrinol* 2012; 28: 400–8.
6. Zeun S, Lu M, Uddin A, et al. Pharmacokinetics of an oral contraceptive containing oestradiol valerate and dienogest. *J Contracept Reprod Health Care* 2009; 14: 221–32.
7. Göretzlehner G, Römer T. Langzyklus und Langzeiteinnahme mit OC. De Gruyter Frauenärztliche Taschenbücher, Berlin, 2010; 30.
8. Sulak PJ, Scow RD, Preece C, et al. Hormone withdrawal symptoms in oral contraceptive users. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 261–6.
9. Ahrendt HJ, Makalová D, Parke S. Bleeding pattern and cycle control with an estradiol-based oral contraceptive: a seven-cycle, randomized comparative trial of estradiol valerate/dienogest and ethinyl estradiol/levonorgestrel. *Contraception* 2009; 80: 436–44.
10. Sasagawa S, Shimizu Y, Kami H, et al. Dienogest is a selective progesterone receptor agonist in transactivation analysis with potent oral endometrial activity due to its efficient pharmacokinetic profile. *Steroids* 2008; 73: 222–31.
11. Oettel M, Carol W, Elger W. A 19-Norprogesterone without 17- α -ethinyl Group II: Dienogest from a pharmacodynamic point of view. *Drugs of Today* 1995; 31: 517–36.
12. Fraser IS, Parke S, Mellinger U, et al. Effective treatment of heavy and/or prolonged menstrual bleeding without organic cause: pooled analysis of two multinational, randomised, double-blind, placebo-controlled trials of oestradiol valerate and dienogest. *Eur J Contracept Health Care* 2011; 16: 258–69.
13. <http://www.laborlexikon.de/Lexikon/Infotrame/f/Ferritin.htm> [gesehen August 2012].
14. Nappi RE. [Association of E2v/DNG as contraceptive choice for a better quality of life of women]. *Minerva Ginecol* 2012; 64: 41–52.
15. Rosenberg MJ, Waugh MS, Meehan TE. Use and misuse of oral contraceptives: risk indicators for poor pill taking and discontinuation. *Contraception* 1995; 51: 283–8.
16. Rosenberg MJ, Waugh MS. Oral contraceptive discontinuation: a prospective evaluation of frequency and reasons. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 577–82.
17. Foster RH, Wilde MI. Dienogest. *Drugs* 1998; 56: 825–33.
18. Palacios S. Efficacy and safety of bazedoxifene, a novel selective estrogen receptor modulator for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Curr Med Res Opin* 2010; 26: 1553–63.
19. Jensen JT. Evaluation of a new estradiol oral contraceptive: estradiol valerate and dienogest. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11: 1147–57.
20. Qlaira® Product Monograph 2009, Bayer Pharma AG.

Weitere Informationen:



Bayer HealthCare

Bayer (Schweiz) AG
Women's HealthCare
CH-8045 Zürich, Grubenstrasse 6

L.CH.WHC.01.2013.0361-DE

Actualités de Bayer HealthCare

Qlaira® – la contraception orale avec des avantages supplémentaires

Qlaira® est indiquée en Suisse pour la contraception orale depuis 2009 [1]. En avril 2011, Qlaira® a reçu l'homologation pour l'indication supplémentaire du traitement de l'hyperménorrhée idiopathique [1]. Les tous derniers résultats d'études démontrent aussi des effets bénéfiques sur la sexualité féminine et les troubles menstruels [2, 3].

Qlaira® est le premier contraceptif oral combiné (COC) offrant les effets de l'œstradiol identique à l'hormone naturelle. Qlaira® contient du valérate d'œstradiol (E₂V), la forme estérifiée du 17β-œstradiol naturel, et le progestatif diénogest (DNG). Qlaira® est pris en continu, selon un schéma posologique dynamique de 26/2 jours [1]. Cela permet un contrôle optimisé du cycle dans toutes les phases, avec des dosages aussi faibles que possible d'E₂V et de DNG [1, 4]. Les taux sériques d'œstradiol restent constants sur toute la durée du cycle [5, 6].

Contraception fiable: meilleure observance grâce au schéma de prise en continu [1, 7]

La prise continue de Qlaira® contribue à rendre la contraception orale simple que possible. L'utilisatrice n'a pas besoin de se demander si elle doit, ou ne doit pas, prendre sa pilule tel ou tel jour. Des études ont montré que la prise en continu peut améliorer l'observance [7]. De plus le raccourcissement de la phase sans prise d'hormones réduit les fluctuations hormonales susceptibles d'entraîner des symptômes menstruels [2, 8].

Qlaira® – le seul contraceptif oral avec l'indication supplémentaire du traitement de l'hyperménorrhée [1]

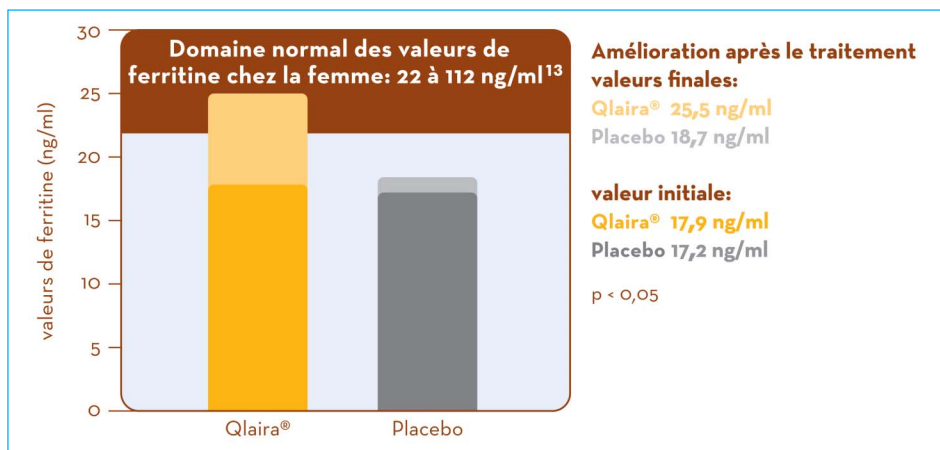
Les taux sériques stables d'œstradiol et les effets fortement atrophants du DNG sur l'endomètre rendent les règles, sous Qlaira®, courtes et légères. Chez les femmes souff-

rant d'hyperménorrhée, une étude a permis de démontrer que Qlaira® réduit de 88 % la quantité médiane des pertes de sang menstruelles (en comparaison avec une réduction de 24 % obtenue sous placebo) [5, 6, 10–12]. Les effets ont été obtenus rapidement: on a pu observer une forte réduction du saignement menstruel dès le deuxième cycle et cet effet s'est maintenu sur toute la durée du traitement (7 cycles) [12]. La réduction des pertes de sang sous Qlaira® est associée à une amélioration des taux sanguins de fer. Ainsi, le traitement par Qlaira® a permis d'atteindre des taux de ferritine dans la norme au bout de 7 cycles de traitement (Fig. 1) [12]. De plus, on a pu observer une amélioration significative de l'hématocrite ($p = 0,0002$) et du taux d'hémoglobine ($p < 0,0001$) [12].

Moins de symptômes menstruels, meilleure qualité de vie [2, 14]

À côté des fortes pertes de sang, les symptômes menstruels peuvent également perturber considérablement la vie quotidienne des femmes affectées. Ces symptômes sont observés surtout sous les COC avec un schéma posologique traditionnel de 21/7 jours. Les symptômes les plus fréquents sont des céphalées, des douleurs du bas-ventre, des ballonnements, des tensions mammaires et des nausées [8]. D'après les études, environ 70 % des femmes souffrent de symptômes tels que céphalées ou douleurs du bas-ventre pendant l'intervalle de 7 jours sans prise d'hormones [8]. Plus de la moitié d'entre elles utilisent alors des médicaments contre les douleurs [8]. Ces symptômes peuvent réduire l'observance ou entraîner un arrêt d'utilisation du pro-

1.
Variation des taux
de ferritine:
Qlaira® vs placebo.
Adapté d'après
Fraser et al. [12].



duit [15, 16]. Les préparations avec une plus courte période sans prise d'hormones sont mises en rapport avec une réduction de ces symptômes [8]. Les derniers résultats d'études confirment ce rapport pour Qlaira®. Ainsi, les paramètres de la douleur – céphalées et douleurs du bas-ventre – sont plus fortement réduits qu'avec le produit de comparaison Microgynon® 30 ($p < 0,0001$). Au total, le traitement par Qlaira® a permis d'atteindre une réduction des symptômes chez plus de la moitié des participantes à l'étude (Fig. 2). De plus, la consommation d'analgésiques était comparativement plus faible dans le groupe des femmes traitées par Qlaira® [2].

Effets bénéfiques sur la sexualité féminine [3]

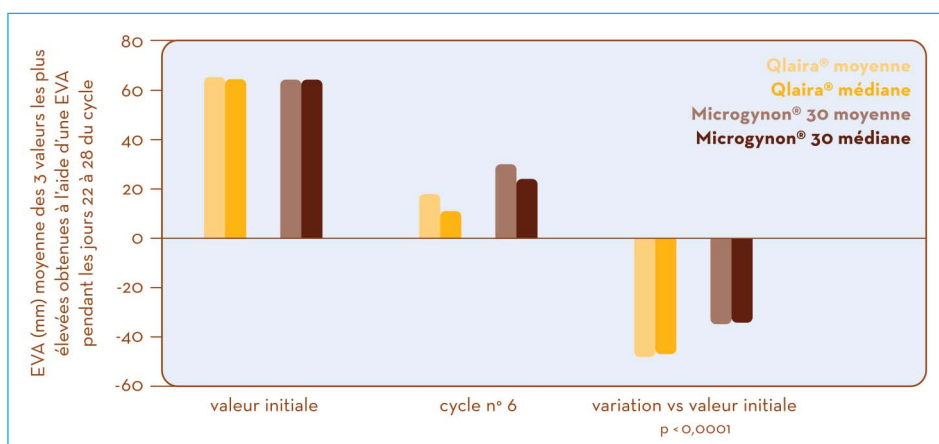
Qlaira® peut avoir une influence bénéfique sur la sexualité féminine [3]. Les taux de SHBG* ne sont que très faiblement accrus sous Qlaira® en comparaison avec d'autres

contraceptifs oraux [19]; il en résulte des taux supérieurs de testostérone libre dans le corps [3]. Les taux sériques stables d'œstradiol [5, 6] – situés dans la norme des valeurs atteintes en phase folliculaire précoce du cycle menstruel spontané – assurent en même temps de plus faibles fluctuations hormonales [5, 6]. De plus, les cellules superficielles de la paroi vaginale arrivent à une meilleure maturation sous E₂V que sous l'éthinylestradiol (EE) usuel [20], ce qui améliore la lubrification vaginale, et diminue la résistance mécanique [3].

Qlaira® est le premier contraceptif oral alliant les effets de l'œstradiol identique à l'hormone naturelle et du progestatif éprouvé diénogest; il offre une grande fiabilité contraceptive (index Pearl de 0,42) et des avantages supplémentaires en plus de la contraception [1, 2, 9, 12, 17]. 80 % des utilisatrices sont satisfaites d'avoir choisi Qlaira® pour leur contraception [18].

* globuline liant l'hormone sexuelle (SHBG)

2.
Réduction des maux
de tête et des douleurs
du bas-ventre:
Qlaira® vs
Microgynon® 30.
L'évaluation a porté
sur l'intensité des
symptômes de
privation hormonale
„maux de tête“
et „douleurs du
bas-ventre“ chez les
femmes prenant soit
de l'E₂V/DNG, soit
de l'EE/LNG [2].



De quoi faut-il tenir compte lors de la prescription de Qlaira®?

Les études épidémiologiques suggèrent la possibilité d'une association entre la prise de COC et un risque accru de maladies thromboemboliques artérielles ou veineuses telles que par exemple une thrombose veineuse profonde, une embolie pulmonaire, un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral. Ces événements surviennent rarement, mais ils peuvent avoir une issue fatale. Ce risque doit être considéré lors d'une prescription de COC, en particulier si la patiente présente des facteurs de risque. On ignore à ce jour dans quelle mesure l'utilisation d'E₂V au lieu d'éthinylestradiol (EE) dans le cadre d'une association avec le DNG exerce une influence. Les effets indésirables fréquents de Qlaira® peuvent être: des nausées, des douleurs mammaires et irrégularités des règles [1].

BIBLIOGRAPHIE:

1. Information spécialisée de Qlaira®, février 2012, Swissmedic (autorité suisse de contrôle des médicaments), www.swissmedicinfo.ch.
2. West M, Macias G, Merki-Feld GS, et al. Hormone withdrawal-associated symptoms in women taking combined oral contraceptives: comparison of estradiol valerate/dienogest versus ethinylestradiol/levonorgestrel. Poster presented at ISGE 2012.
3. Mueck AO. Kontrazeption mit Qlaira – 40 Fragen und Antworten. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, 2010.
4. Endrikat J, Parke S, Trummer D, et al. Ovulation inhibition with four variations of a four-phasic estradiol valerate/dienogest combined oral contraceptive: results of two prospective, randomized, open-label studies. Contraception 2008; 78: 218–25.
5. Fruzzetti F, Trémollières F, Bitzer J. An overview of the development of combined oral contraceptives containing estradiol: focus on estradiol valerate/dienogest. Gynecol Endocrinol 2012; 28: 400–8.
6. Zeun S, Lu M, Uddin A, et al. Pharmacokinetics of an oral contraceptive containing oestradiol valerate and dienogest. J Contracept Reprod Health Care 2009; 14: 221–32.
7. Göretzlehner G, Römer T. Langzyklus und Langzeiteinnahme mit OC. De Gruyter Frauenärztliche Taschenbücher, Berlin, 2010; 30.
8. Sulak PJ, Scow RD, Preece C, et al. Hormone withdrawal symptoms in oral contraceptive users. Obstet Gynecol 2000; 95: 261–6.
9. Ahrendt HJ, Makalová D, Parke S. Bleeding pattern and cycle control with an estradiol-based oral contraceptive: a seven-cycle, randomized comparative trial of estradiol valerate/dienogest and ethinyl estradiol/levonorgestrel. Contraception 2009; 80: 436–44.
10. Sasagawa S, Shimizu Y, Kami H, et al. Dienogest is a selective progesterone receptor agonist in transactivation analysis with potent oral endometrial activity due to its efficient pharmacokinetic profile. Steroids 2008; 73: 222–31.
11. Oettel M, Carol W, Elger W. A 19-Norprogesterone without 17-alpha-ethinyl Group II: Dienogest from a pharmacodynamic point of view. Drugs of Today 1995; 31: 517–36.
12. Fraser IS, Parke S, Mellinger U, et al. Effective treatment of heavy and/or prolonged menstrual bleeding without organic cause: pooled analysis of two multinational, randomised, double-blind, placebo-controlled trials of oestradiol valerate and dienogest. Eur J Contracept Health Care 2011; 16: 258–69.
13. <http://www.laborlexikon.de/Lexikon/Infotrame/f/Ferritin.htm> [gesehen August 2012].
14. Nappi RE. [Association of E2v/DNG as contraceptive choice for a better quality of life of women]. Minerva Ginecol 2012; 64: 41–52.
15. Rosenberg MJ, Waugh MS, Meehan TE. Use and misuse of oral contraceptives: risk indicators for poor pill taking and discontinuation. Contraception 1995; 51: 283–8.
16. Rosenberg MJ, Waugh MS. Oral contraceptive discontinuation: a prospective evaluation of frequency and reasons. Am J Obstet Gynecol 1998; 179: 577–82.
17. Foster RH, Wilde MI. Dienogest. Drugs 1998; 56: 825–33.
18. Palacios S. Efficacy and safety of bazedoxifene, a novel selective estrogen receptor modulator for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. Curr Med Res Opin 2010; 26: 1553–63.
19. Jensen JT. Evaluation of a new estradiol oral contraceptive: estradiol valerate and dienogest. Expert Opin Pharmacother 2010; 11: 1147–57.
20. Qlaira® Product Monograph 2009, Bayer Pharma AG.

Pour en savoir plus:



Bayer HealthCare

Bayer (Schweiz) AG
Women's HealthCare
CH-8045 Zürich, Grubenstrasse 6

L.CH.WHC.01.2013.0361-FR

Kurzfachinformation Qlaira®: **Z:** Filmtabl.: 2 Tabl.: 3 mg Estradiolvalerat (E_2V), 5 Tabl.: 2 mg E_2V + 2 mg Dienogest (DNG), 17 Tabl.: 2 mg E_2V + 3 mg DNG, 2 Tabl.: 1 mg E_2V , 2 Placebotabl. Hilfsstoffe. **I:** Orale Kontrazeption (OC), Behandlung einer Hypermenorrhoe bei Frauen ohne path. Organbefund, die eine OC wünschen. **D:** 1 Tabl./Tag in angegebener Reihenfolge, keine Einnahmepause. **KI:** Arterielle/venöse thrombotische/-embolische Ereignisse, einschl. Prodromi; erbliche/erworbene Prädisp. für venöse/arterielle Thrombosen; schw./multipl. Risikofaktoren für venöse/arterielle Thrombosen: Diabetes mellitus m. Gefässveränderungen, schw. Hypertonie, schw. Fettstoffwechselstörung; Migräne m. fokal-neurologischen Symptomen; schw. Lebererkrankung; gut-/bösaartige Lebertumore; sexualhormonabh. Malignome; ungeklärte, abnorme Vaginalblutung, Überempfindlichkeit gegenüber einem d. Inhaltsstoffe, Schwangerschaft. **VM:** S. u. wichtige Sicherheitsinformationen. **IA:** Interaktionen zwischen OC u. a. Arzneimitteln können zu Durchbruchblutungen u./o. Verminderung d. kontrazeptiven Wirkung führen. CYP450-Enzym-Induktoren (z. B. Phenytoin, Barbituraten, Primidon, Carbamazepin, Rifampicin), HIV-Protease-Inhibitoren (z. B. Ritonavir), nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer (z. B. Nevirapin), CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Azol-Antimykotika, Cimetidin, Verapamil, Makrolide, Diltiazem, Antidepressiva, Grapefruitsaft), den enterohepatischen Kreislauf beeinflussende Antibiotika (z. B. Penicilline, Tetracykline). **UW:** Häufig: Gewichtszunahme, Kopfschmerzen, Blähungen, Bauchschmerzen, Übelkeit, Akne, Blutungsunregelmäßigkeiten, Brustbeschwerden, Dysmenorrhoe, depressive Verstimmung, emotionale Labilität, Depression, verminderte Libido + Libidoverlust. **P:** 1×28, 3×28, 6×28. **Liste B.** Stand Februar 2012. Weiterführende Informationen entnehmen Sie bitte der Fachinformation auf www.swissmedicinfo.ch. Bayer (Schweiz) AG, Grubenstrasse 6, 8045 Zürich. www.verhuetungsinfo.ch; www.qlaira.ch.

Wichtige Sicherheitsinformationen zu Qlaira®: **VM:** Epidemiologische Studien weisen darauf hin, dass bei Frauen, d. kombinierte orale Kontrazeptiva (COC) anwenden, ein erhöhtes Risiko venöser + arterieller thrombotischer + thromboembolischer Ereignisse besteht. Diese Ereignisse treten selten auf, können aber tödlich verlaufen. Risikofaktoren müssen berücksichtigt werden. Das Risiko für VTE ist im 1. Anwendungsjahr am höchsten (sowohl bei erstmaliger als auch bei erneuter Einnahme eines COC). In 1–2 % der Fälle kann eine VTE letal enden. Über Aussagen zum Risiko von COCs, die anstelle von $EE E_2V$ + DNG enthalten, müssen weitere Studienergebnisse abgewartet werden. Betr. Symptome/Risikofaktoren siehe FI. Eine komplette Anamnese + körperliche Untersuchung unter Berücksichtigung d. KI sollte vor Beginn/Wiederaufnahme d. Anwendung eines COC durchgeführt + periodisch wiederholt werden. Bei Hypermenorrhoe ist eine Spekulum-Untersuchung d. Vagina + Zervix sowie eine sonographische Beurteilung v. Dicke + Beschaffenheit d. Endometriums erforderlich, um eine organische Ursache d. Blutungsstörungen auszuschliessen. OC bieten keinen Schutz vor HIV-Infektionen (AIDS) + anderen sexuell übertragbaren Krankheiten. Einige epidemiologische Untersuchungen deuten auf ein erhöhtes Zervixkarzinom-Risiko unter Langzeiteinnahme von COCs hin. Das relative Risiko ($RR = 1,24$) für das Auftreten eines Mammakarzinoms ist unter COC-Einnahme geringfügig erhöht. **Sofortiges Absetzen bei:** Erstmaligem Auftreten/Exazerbation migräneartiger/starker Kopfschmerzen, plötzlichen Seh-, Hör-, Sprech-/sonstigen Wahrnehmungsstör., ersten Anzeichen thromboembolischer Erscheinungen, mind. 4 Wochen vor geplanter OP + während Immobilisation, signifikantem Blutdruckanstieg (bei wiederholter Messung), Ikterus, Hepatitis, generalisiertem Pruritus, starken Oberbauchschmerzen/Lebervergrößerung, Schwangerschaft/V. a. Schwangerschaft. L.CH.WHC.08.2012.0285-DE

Information professionnelle abrégée de Qlaira®: **C:** Comprimés pell.: 2 cpr.: 3 mg de valérate d'estradiol (E_2V), 5 cpr.: 2 mg d' E_2V + 2 mg de dienogest (DNG), 17 cpr.: 2 mg d' E_2V + 3 mg de DNG, 2 cpr.: 1 mg d' E_2V , 2 cpr. placebo. Excipients. **I:** Contraception orale (CO), Traitement d'une hyperménorrhée chez les femmes qui ne présentent pas de pathologie organique et qui souhaitent une CO. **P:** 1 cpr./jour dans l'ordre indiqué, pas de jours sans prise. **CI:** Événements thrombotiques/thromboemboliques artériels/veineux, y compris stades préliminaires; prédisp. héréditaire/acquise aux thromboses veineuses/artérielles; facteurs de risque sévères/multiples de thromboses veineuses/artérielles: diabète avec altérations vasculaires, hypertension sévère, trouble sévère du métabolisme lipidique; migraine avec symptômes neurologiques focaux; hépatopathie grave; tumeurs bénignes/malignes du foie; cancers dépendants d'hormones sexuelles; saignements vaginaux anormaux inexpliqués, hypersensibilité à l'un des composants, grossesse. **Pr:** Voir les informations importantes de sécurité. **IA:** Certaines interactions entre les CO + d'autres médicaments peuvent entraîner des hémorragies de privation et/ou compromettre l'efficacité contraceptive. Inducteurs des enzymes du CYP450 (p. ex. phénytoïne, barbituriques, primidone, carbamazépine, rifampicine), inhibiteurs de la protéase VIH (p. ex. ritonavir), inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (p. ex. névirapine), inhibiteurs du CYP3A4 (p. ex. antifongiques azolés, cimétidine, vérapamil, macrolides, diltiazem, antidépresseurs, jus de pamplemousse), antibiotiques influençant la circulation entérohépatique (p. ex. pénicillines, tétracyclines). **EI:** Fréquents: Prise pondérale, céphalées, ballonnements, douleurs abdominales, nausées, acné, irrégularité des règles, affections mammaires, dysménorrhée, humeur dépressive, labilité émotionnelle, dépression, diminution + perte de la libido. **P:** 1×28, 3×28, 6×28. Liste B. Mise à jour de l'information: février 2012. Pour des informations plus détaillées, veuillez consulter l'information professionnelle sur www.swissmedicinfo.ch. Bayer (Suisse) SA, Grubenstrasse 6, 8045 Zurich. www.infoscontraception.ch; www.qlaira.ch.

Informations de sécurité importantes concernant Qlaira®: **Pr:** Des études épidémiologiques suggèrent un risque accru de thromboses artérielles + veineuses + affections thromboemboliques chez les femmes utilisant un contraceptif oral combiné (COC). Ces événements surviennent rarement, mais ils peuvent avoir une issue fatale. Les facteurs de risque doivent être pris en compte. Le risque de TEV est le plus élevé pendant la 1^{re} année d'utilisation (qu'il s'agisse de la première prise d'un COC ou d'une nouvelle prise d'un COC après un arrêt). Les TEV ont une issue fatale dans 1 à 2 % des cas. Les résultats d'études supplémentaires restent à attendre pour que l'on puisse formuler des affirmations au sujet du risque associé aux COC contenant de l' E_2V en association avec du DNG au lieu d' EE . Symptômes/facteurs de risques: voir l'information professionnelle. Une anamnèse complète + examen médical + prise en compte des CI sont nécessaires avant le début ou la reprise de l'utilisation d'un COC, et périodiquement par la suite. En cas d'hyperménorrhée, un examen du vagin + col utérin à l'aide d'un spéculum ainsi qu'une évaluation échographique de l'épaisseur + état de l'endomètre sont nécessaires pour exclure une cause organique du problème. Les CO ne protègent pas contre les infections à VIH (sida) ou d'autres maladies sexuellement transmissibles. Certaines études épidémiologiques suggèrent un risque accru de cancer du col utérin lors d'une prise de COC à long terme. Le risque relatif de cancer du sein est légèrement accru sous COC ($RR = 1,24$). **Arrêt de prise immédiat dans les cas suivants:** Première survenue/exacerbation de céphalées inhabituellement intenses/à type migraineux, apparition soudaine de troubles de la vue, de l'ouïe, de la parole ou d'autres fonctions sensorielles, premiers signes de manifestations thromboemboliques, au moins 4 semaines avant une opération planifiée + pendant l'immobilisation, élévation significative de la tension artérielle (mesurée plusieurs fois de suite), ictère, hépatite, prurit généralisé, fortes douleurs épigastriques/hépatomégalie, grossesse suspectée ou confirmée.

L.CH.WHC.08.2012.0285-FR

Yira® 30, Yira® 20 und Eloine®:
die Berlis Original-Generika mit Drospirenon zum günstigen Preis



Eloine® im 24/4-Schema: die gute Wahl für Ihre jungen Anwenderinnen*

- hohe kontraceptive Zuverlässigkeit¹
- wirksam bei moderater Akne vulgaris^{**2,3}
- weniger zyklusbedingte Beschwerden⁴

Kombinierte Kurzfachinformation Yira® 20, Yira® 30, Eloine®:

Yira® 20: Z: Filmtabl. 3 mg Drospirenon (drsp) + 0.02 mg Ethinylestradiol (EE), Hilfsstoffe: Lactosum, Excipients pro comp. obducto. I: Orale Kontrazeption (OC). D: 1 Tabl./Tag an 21 aufeinanderfolgenden Tagen, anschl. 7-tägige Einnahmepause. KI: Arterielle/venöse thrombotische/-embolische Ereignisse; schw./multipl. Risikofaktoren für venöse/arterielle Thrombosen; Migraine accompagnée; Diabetes mellitus m. Gefässveränderungen; schw. Lebererkrankung m. abnormen Leberfunktionsparametern; gut-/böartige Lebertumore; schw. Niereninsuffizienz + Nierenversagen; sexualhormonabh. Erkrank. d. Genitalorgane od. Mammae; ungeklärte Vaginalblutungen; Überempfindlichkeit gegenüber d. Inhaltsstoffen; SS. VM: s.u. wichtige Sicherheitsinfo. IA: IA können zu Durchbruchblutungen führen + d. kontraceptiven Schutz aufheben: CYP3A4 Induktoren (z.B. Phenytoin, Barbiturate, Primidon, Carbamazepin, Rifampicin), HIV Protease Hemmer (z.B. Ritonavir), nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer (z.B. Nevirapin), Johanniskrautpräparate (Hypericum) + Antibiotika (z.B. Penizilline, Tetrazykline). D. pharmakologische Wirkung v. Analgetika, Antidepressiva, Antidiabetika, Antimalariamittel, Benzodiazepine, β-Blocker, Kortikosteroide, orale Antikoagulantien + Theophyllin kann beeinflusst werden. Überwachung d. Serumkaliumkonz. b. gleichz. Einnahme von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, kaliumsparende Diuretika, Aldosteron-Antagonisten. UW: Häufig: Gewichtszunahme, emotionale Labilität, Depression Kopfschm., Bauchschm., Übelkeit, Akne, Dysmenorrhoe, Metrorrhagie, Brustvergrößerung, Brustschm. Brustspannen. Gelegentlich & seltene UW siehe FI. P: 1x 21, 3x 21, 6x 21. Stand Sept. 2012.

Yira® 30: Z: Filmtabl. 3 mg drsp + 0.03 mg EE. Hilfsstoffe: Lactosum, Excipients pro compresso obducto. I: OC, OC speziell für Frauen mit Akne + Seborrhöe. D: 1 Tabl./Tag an 21 aufeinanderfolgenden Tagen, anschl. 7-tägige Einnahmepause. KI: Arterielle/venöse thrombotische/-embolische Ereignisse, schw./multipl. Risikofaktoren für venöse/arterielle Thrombosen; Migraine accompagnée; Diabetes mellitus m. Gefässveränderungen; schw. Lebererkrankung m. abnormen Leberfunktionsparametern; gut-/böartige Lebertumore; schw. Niereninsuffizienz + Nierenversagen; sexualhormonabh. Erkrank. d. Genitalorgane od. Mammae; ungeklärte Vaginalblutung; Überempfindlichkeit gegenüber einem d. Inhaltsstoffe; SS. VM: s.u. wichtige Sicherheitsinfo. IA: IA zwischen OC u.a. Arzneimitteln können zu Durchbruchblutungen u./o. Vermind. d. kontraceptiven Wirkung führen. CYP450-Enzym-Induktoren (z.B. Phenytoin, Barbituraten, Primidon, Carbamazepin, Rifampicin), HIV Protease Inhibitoren (z.B. Ritonavir), nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer (z.B. Nevirapin), Johanniskrautpräparate (Hypericum) + d. enterohepatischen Kreislauf beeinflussende Antibiotika (z.B. Penicilline, Tetrazykline) können d. kontraceptive Wirkung beeinträchtigen; d. pharmakologische Wirkung v. Analgetika, Antidepressiva, Antidiabetika, Antimalariamittel, Benzodiazepine, β-Blocker, Kortikosteroide, orale Antikoagulantien + Theophyllin kann beeinflusst werden. Überwachung d. Serumkaliumkonz. b. gleichz. Einnahme von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, kaliumsparende Diuretika, Aldosteron-Antagonisten. UW: Häufig: Übelkeit, Brustschm, Gewichtsveränderungen, emotionale Labilität, Depression/depressive Verstimmung, Libidoänderungen, Migräne, Kopfschm., Blutungsunregelmäßigkeiten, vaginale Candidose, Gelegentlich & seltene UW siehe FI. P: 1x 21, 3x 21, 6x 21. Stand Juli 2012.

Eloine®: Z: 24 Filmtabl. 3 mg drsp + 0.02 mg EE. Hilfsstoffe: Lactosum, Excipients pro compresso obducto. I: OC, OC bei Frauen mit moderater Akne vulgaris. D: 1 Tabl./Tag (24 hell-rosa, anschl. 4 weisse); 4 weisse Filmtabl. ohne Wirkst; keine Einnahmepause. KI: Arterielle/venöse thrombotische/-embolische Ereignisse, schw./multipl. Risikofaktoren für venöse/arterielle Thrombosen; Migraine accompagnée; Diabetes mellitus m. Gefässveränderungen; schw. Lebererkrankung m. abnormen Leberfunktionsparametern; gut-/böartige Lebertumore; schw. Niereninsuffizienz + Nierenversagen; sexualhormonabh. Erkrank. d. Genitalorgane od. Mammae; ungeklärte Vaginalblutung; Überempfindlichkeit gegenüber einem d. Inhaltsstoffe; SS. VM: s.u. wichtige Sicherheitsinfo. IA: IA zwischen OC u.a. Arzneimitteln können zu Durchbruchblutungen u./o. Vermind. d. kontraceptiven Wirkung führen. CYP450-Enzym-Induktoren (z.B. Phenytoin, Barbituraten, Primidon, Carbamazepin, Rifampicin), HIV Protease Inhibitoren (z.B. Ritonavir), nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer (z.B. Nevirapin), Johanniskrautpräparate (Hypericum) + d. enterohepatischen Kreislauf beeinflussende Antibiotika (z.B. Penicilline, Tetrazykline) können d. kontraceptive Wirkung beeinträchtigen; d. pharmakologische Wirkung v. Analgetika, Antidepressiva, Antidiabetika, Antimalariamittel, Benzodiazepine, β-Blocker, Kortikosteroide, orale Antikoagulantien + Theophyllin kann beeinflusst werden. Überwachung d. Serumkaliumkonz. b. gleichz. Einnahme von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, kaliumsparende Diuretika, Aldosteron-Antagonisten. UW: Häufig: Übelkeit, Brustschm., Blutungsunregelm., emotionale Labilität, Depression/depressive Verstimmung, Kopfschm., Migräne. Gelegentlich & seltene UW siehe FI. P: 1x 28, 3x 28, 6x 28. Stand Juli 2012.

SS/S: Schwangerschaft KI. Stillzeit nicht anwenden. **Liste B.** Weiterführende Informationen entnehmen Sie bitte der FI auf www.swissmedinfo.ch. Berlis AG, Grubenstrasse 6, 8045 Zürich.

Wichtige Sicherheitsinformationen zu Yira® 20, Yira® 30, Eloine®: VM: Kompl. Anamnese + körperliche Untersuchung unter Berücksichtigung d. KI + VM sollte vor Beginn/Wiederaufnahme d. Anw. eines kombinierten oralen Kontrazeptivums (COC) durchgeführt + halb- bis jährlich wiederholt werden. COC bieten keinen Schutz vor HIV-Infektionen (AIDS) + anderen sexuell übertragbaren Krankheiten. Epidemiolog. Studien haben gezeigt, d. d. Risiko einer venösen Thromboembolie (VTE) bei d.rsp.-haltigen COC ca. 2-fach erhöht ist gegenüber COC d. 2. Generation (m. Levonorgestrel) + wahrscheinlich d. Risiko d. 3. Generationen (m. Desogestrel od. Gestoden) ähnlich ist. Nicht alle Studien konnten das erhöhte Risiko bestätigen. Diese Ereignisse treten selten auf, können aber tödlich verlaufen. Risikofaktoren müssen berücksichtigt werden. Das Risiko für VTE ist im 1. Anwendungsjahr am höchsten (bei erstmaliger + erneuter Einnahme eines COC). In 1-2% der Fälle verläuft eine VTE letal. Betr. Symptome/Risikofaktoren siehe FI. Einige epidemiolog. Untersuchungen deuten auf ein erhöhtes Zervixkarzinom-Risiko unter Langzeiteinnahme von COC hin. Das relative Risiko (RR=1.24) für d. Auftreten eines Mammakarzinoms ist unter COC Einnahme geringfügig erhöht. **Sofortiges Absetzen bei:** 1. Auftreten/Exazerbation migräneartiger/starker Kopfschm., plötzl. Seh-, Hör-, Sprech-/sonstige Wahrnehmungsstörr., 1. Anz. thromboembolischer Erscheinungen, mind. 4 Wochen vor geplanter OP + während Immobilisation, signifik. Blutdruckanstieg (wiederholte Messung), Ikterus, Hep., generalisiertem Pruritus, starken Oberbauchschm./Lebervergr., SS/V.a. SS. L.CH.WHC.10.2012.0314-DE

Referenzen 1 Dinger J, et al. Effectiveness of Oral Contraceptive Pills in a Large U.S. Cohort Comparing Progestogen and Regimen. *Obstet Gynecol* 2011;117:1-1. 2 Maloney JM, et al. Treatment of acne using a 3-milligram drospirenone/20-microgram ethinylestradiol oral contraceptive administered in a 24/4 regimen: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008;112(4):773-781. 3 Eloine® Fachinformation. Stand Juli 2012. www.swissmedinfo.ch 4 Klipping C, et al. Suppression of ovarian activity with a drospirenone-containing oral contraceptive in a 24/4 regimen. *Contraception* 78 (2008):16-25.

* die Wirksamkeit und Sicherheit bei Frauen unter 18 Jahren wurde nicht untersucht ** Indikation: orale Kontrazeption bei Frauen mit moderater Akne vulgaris