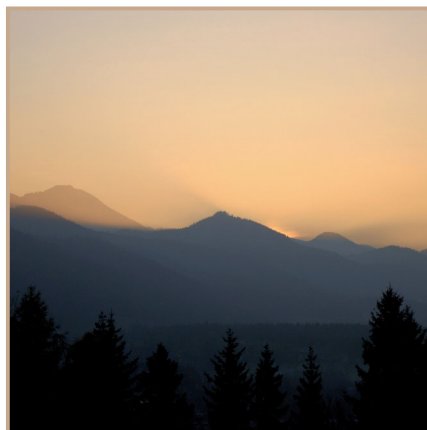


Geburtshilfe / Frauen-Heilkunde / Strahlen-Heilkunde / Forschung / Konsequenzen



**Nachruf Univ.-Prof. Dr. Eduard Gitsch
(1920–2013)**

**Vermeidung von Schadensfällen
in der Geburtshilfe**

Welche Pille für welche Patientin

**Next GENERation in der Genetik –
Quo vadis Pränataldiagnostik?**

Microarrays in der Pränataldiagnostik



Science For A Better Life



Science For A Better Life

Östrogenfreie Langzeitverhütung für 5 Jahre und Behandlung der Hypermenorrhoe

- ✔ *deutliche **Abnahme** von
Dauer und Stärke der
Menstruationsblutung¹*
- ✔ *dadurch **Erhöhung** der
Konzentration von
Hämoglobin im Blut¹*

 **Mirena®**



1307 0132 L.WH.Mirena

1) Fachinformation Mirena Stand April 2013

Mirena 20 Mikrogramm/24 Stunden Intrauterinipessar. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 Intrauterinipessar enthält 52 mg Levonorgestrel. Die initiale Freisetzungsrate beträgt 20 Mikrogramm/24 Stunden. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Polydimethylsiloxan-Elastomer, Polyethylen, Bariumsulfat, Eisenoxid schwarz (E172). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Plastik IUP mit Progesteron, ATC Code: G02BA03. **Anwendungsgebiete:** Kontrazeption, Hypermenorrhoe, Endometriumprotektion während einer Östrogen-Substitutionstherapie. **Gegenanzeigen:** Bestehende oder vermutete Schwangerschaft, bekannte oder vermutete durch Sexualhormone beeinflusste Malignome (z.B. Mammakarzinom), akute oder rezurrenente Infektionen innerer Genitalorgane, Zervizitis, Infektion im unteren Genitaltrakt, postpartale Endometritis, septischer Abortus innerhalb der letzten 3 Monate, erhöhte Anfälligkeit für Infektionen, Zervixdysplasie, Malignome von Uterus bzw. Zervix, abnorme Uterus-Blutungen unklarer Genese, angeborene oder erworbene Uterus-Anomalien, sowie Fibroide, mit Verformungen des Cavum uteri, akute Lebererkrankungen oder Lebertumoren, Überempfindlichkeit gegen Levonorgestrel oder einen der sonstigen Bestandteile des IUS. **Inhaber der Zulassung:** Bayer Austria Ges.m.b.H., Herbststraße 6 – 10, 1160 Wien. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. **Stand der Information:** April 2013

P. Husslein, J. Huber

Nachruf Univ.-Prof. Dr. Eduard Gitsch (1920–2013) Seite 4

P. Husslein

Kommentar des Herausgebers Seite 6

M. Kolben

Vermeidung von Schadensfällen in der Geburtshilfe Seite 7

C. Kurz

Welche Pille für welche Patientin Seite 12

D. Muin, M. Schmid, B. Streubel, P. Husslein

IV. Strudlhof-Symposium: Next GENERation in der Genetik – Quo vadis Pränataldiagnostik? Seite 17

M. Schmid

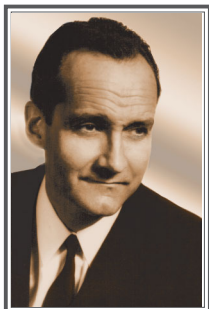
Klinische Anwendung von Microarrays („Genchips“) in der Pränataldiagnostik Seite 18

Hinweise für Autoren – Richtlinien für die Abfassung von Manuskripten Seite 22

Titelbild: Kinga Chalubinski

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

Besonderer Hinweis: Namentlich gezeichnete Artikel, Leserbriefe, sonstige Beiträge und die darin enthaltenen Therapieangaben sind die wissenschaftliche und/oder persönliche Meinung des Verfassers und müssen daher nicht mit der Meinung der Redaktion übereinstimmen. Diese Beiträge fallen somit in den persönlichen Verantwortungsbereich des Verfassers. Die Druckwiedergabe wird sorgfältig geprüft, erfolgt jedoch ohne Gewähr. Nachdruck nur mit schriftlicher Genehmigung und Quellennachweis gestattet. Für Angaben zur Anwendung von Arzneimitteln bzw. Einsatz von Geräten kann keine Gewähr übernommen werden. Der Leser muss diese Angaben in jedem Einzelfall anhand der Anwendungsrichtlinien und anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüfen.
Angaben lt. Pressegesetz § 25, Abs. 4: SPECULUM ist eine internationale medizinische Fachzeitschrift zur wissenschaftlichen Information und Weiterbildung von Gynäkologen und gynäkologisch interessierten Ärzten.



Nachruf Univ.-Prof. Dr. Eduard Gitsch (1920–2013)

Fragt man seine Schüler, was sie mit dem Namen ihres Lehrers Herrn Prof. Gitsch verbinden, so ist die spontane Antwort meist dieselbe: Er war ein Humanist.

Und das in einer Zeit, die man retrospektiv erst jetzt als Umbruchperiode der Hochschulen wahrnimmt: Die omnipotenten Ordinarii der Nachkriegszeit mussten *peu à peu* ihr alleiniges Verfügungsrecht über Personal und Budget abgeben, der Demokratisierungsprozess machte auch vor den Universitäten nicht halt, das Mitspracherecht aller, die auf Hochschulen arbeiteten, wurde zur Herausforderung, der manche akademische Lehrer nicht wirklich gewachsen waren. An Herrn Prof. Gitsch konnte man bewundern, wie er – obwohl selbst aus einer anderen Zeit stammend – die Zeichen der neuen Geistigkeit erkannte und in einer weisen Führung das Alte und das Neue zusammenfügte, ohne Traumen entstehen zu lassen.

Und dies war auch die Erklärung, warum das atmosphärische Klima in seiner Klinik nicht nur gut, sondern beispielgebend war; dieses Erbe haben seine Schüler, die später selbst zu Leitungspositionen aufstiegen, – und auch das erkennt man jetzt erst fragmentarisch – als Vermächtnis bewahrt, es selbst praktiziert und das atmet man noch heute, wenn man durch die inzwischen neu strukturierte Frauenklinik geht. Die persönliche Entfaltungsmöglichkeit eines jeden wurde mit der akademischen Verpflichtung, Höchstleistung auf dem Gebiet der Wissenschaft, der Lehre und der Patientenbetreuung zu erbringen, gepaart – und diese Geistigkeit wirkt auch heute noch nach.

Seine zutiefst humane Lebenssicht nährte er einerseits aus seiner persönlichen Weltanschauung, über die er die Dinge des Lebens interpretierte, andererseits aber auch aus einer von Krieg und Bedrohung gekennzeichneten Studienzeit.

Eduard Gitsch war der Sohn des Juristen Wilhelm Max Gitsch und seiner Frau Maria. Er studierte an der medizinischen Fakultät der Universität Wien, wo er mit kriegsbedingten Unterbrechungen 1944 zum Doktor der gesamten Heilkunde promoviert wurde. Nach Militärdienst und Kriegsgefangenschaft im Zweiten Weltkrieg kehrte er im August 1945 heim und begann nach Absolvierung der Turnusausbildung an der II. Universitätsfrauenklinik in Wien, jener renommierten Klinik, an der einst Ernst Wertheim wirkte, seine Ausbildung zum Facharzt für Gynäkologie und Geburtshilfe. Dort wurde er 1955 Hochschulassistent und nach Forschungsaufenthalten an der Duke- und Harvard-Universität erfolgte 1959 die Habilitation. 1966 wurde Eduard Gitsch zum a. o. Universitätsprofessor ernannt und schließlich 1968 zum Ordinarius der I. Universitätsfrauenklinik in Wien berufen. Diesen Lehrstuhl hatte Eduard Gitsch bis zum 1. November 1990 inne. In dieser Zeit widmete er sich neben der Förderung des Gesamtfaches Gynäkologie und Geburtshilfe und seinen sich entwickelnden Subdisziplinen besonders der operativen Behandlung weiblicher Genitalkarzinome in der Tradition Friedrich Schautas, der einer seiner frühen Vorgänger als Ordinarius der I. Universitätsfrauenklinik war. Nach seiner Emeritierung engagierte sich Gitsch als Vizepräsident (1990–1995) und Präsident (1996–2001) des Rudolfinervereines – Rotes Kreuz für zahlreiche bauliche und medizinische Verbesserungen im Bereich des Privatkrankenhauses Rudolfinerhaus im 19. Wiener Gemeindebezirk. Für seine Verdienste um Rudolfinerverein und Rudolfinerhaus wurde Eduard Gitsch 2002 zum Ehrenpräsidenten ernannt.

Eduard Gitsch verfasste über 300 Publikationen in wissenschaftlichen Fachzeitschriften, davon sind 211 in der PubMed-Meta-Datenbank erfasst, weiters zahlreiche

Buchbeiträge, Monographien und einen in mehrere Sprachen übersetzten Operationsatlas.

Prof. Gitsch war mehrfach Präsident der Österreichischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, darüber hinaus machten ihn mehrere internationale Gesellschaften für Gynäkologie und Geburtshilfe zum Ehrenmitglied, darunter die polnische, italienische und ungarische. Er war Mitglied der Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina, der Königlichen Akademie voor Geneeskunde van België und der New York Academy of Sciences. 1990 erhielt Gitsch den Kardinal-Innitzer-Preis zur Förderung der Wissenschaft.

Neben diesen Eckdaten, hinter denen sich unzählige Details, wie sie das Leben hervorbringt, verbergen, erkannte Prof. Gitsch die neuen, für unser Fach wichtigen Entwicklungen, denen er Rechnung trug und damit – seiner Zeit vorausseiend – dem Fach entscheidende Perspektiven gab. In einer noch sehr mechanistischen Periode des gynäkologischen Faches etablierte er

ein Hormonlabor und schuf damit die Möglichkeiten einer endokrinologischen Forschung – viele damals gerade in der Entstehung befindlichen Kontrazeptiva wurden von Wien aus mitentwickelt. Gegen den Widerstand der eigenen Berater förderte er die artifizielle Reproduktionsmedizin, die weltweit erste ICSI fand in seiner Klinik statt.

Die Tradition des vaginalen Operationszuganges wurde von ihm gepflegt – und selbst im Zeitalter der Endoskopie kann man ihm nur danken, dass er diese operative Geschicklichkeit in Wien bewahrt hat. In seine Zeit fiel auch die Implementierung der Prostaglandine in die Geburtshilfe; zahlreiche wissenschaftliche Arbeiten sind damals aus seiner Klinik in dieser Thematik hervorgegangen.

Seine Schüler wissen, was sie in Prof. Gitsch als Lehrer, Vorbild und Mensch hatten, und dieses Bild werden sie in ihrem Herzen weitertragen.

*P. Husslein
J. Huber*

Kommentar des Herausgebers

Die Interaktion mit den sich uns anvertrauenden Patienten bzw. Schwangeren (diese sind ja keine Patientinnen im eigentlichen Sinn) hat sich in den vergangenen Jahrzehnten deutlich gewandelt.

War es früher so, dass wir Ärzte entscheiden haben, was das Beste für unsere Patienten ist, so erfordert der Respekt vor der Autonomie der Patienten (naturgemäß in allen Fächern), dass wir bei jeder medizinischen Entscheidung einen Dialog in Gang bringen, in dem wir zwar unsere medizinische Expertise einbringen, in diesem Diskurs aber auch die „Expertise“ des Patienten über seine Lebensführung akzeptieren.

Erst nach einem solchen Dialog „auf Augenhöhe“ kann dann gemeinsam eine der jeweiligen Situation angepasste Entscheidung getroffen werden – „shared decision-making“, wie es treffend auf „Neudeutsch“ heißt.

Die Zunahme der Autonomie der Patienten hat aber auch dazu geführt, dass diese sich nicht mehr kritiklos ärztlicher Tätigkeit unterwerfen. Die Folge davon ist, dass heute in vielen Fächern und ganz besonders in der Geburtshilfe ein schlechtes Ergebnis nahezu immer zu einer Beschwerde und nicht selten auch zu einer Klage führt.

Wiewohl es keine Strategie gibt, solche Auseinandersetzungen mit Sicherheit zu

vermeiden, gibt es doch zahlreiche Möglichkeiten, solche für alle Beteiligten unangenehmen Auseinandersetzungen in ihrer Häufigkeit zu reduzieren und wenn schon nicht zu vermeiden, so doch die Aussichten, sich vor allem bei ungerechtfertigten Vorwürfen erfolgreich verteidigen zu können, zu steigern.

Die Darlegung und Diskussion von rechtlichen Auseinandersetzungen in einer Fortbildungszeitschrift wie *Speculum* soll naturgemäß besonders jüngeren Kollegen nicht Angst machen, sondern – im Gegenteil – ihnen ein Werkzeug in die Hand geben, damit sie

- gute Medizin betreiben,
- die Patienten situationsangepasst aufklären und
- „last but not least“ die notwendige Dokumentation vornehmen.

Der nachfolgende Beitrag eines erfahrenen Sachverständigen gibt anhand eines lehrreichen Falles entsprechende, durch Erfahrung abgesicherte Überlegungen und Hinweise und ist daher für alle, die heute aktiv Medizin betreiben, hilfreich, naturgemäß ganz besonders für Frauenärzte.

o. Univ.-Prof. Dr. Peter Husslein

Vorstand der Universitätsklinik für Frauenheilkunde Wien

Vermeidung von Schadensfällen in der Geburtshilfe

M. Kolben

Einführung

Die Auseinandersetzung mit Schadensfällen in der Geburtshilfe und Gynäkologie nimmt aus verschiedenen Gründen stetig zu. Zunehmend sehen wir uns mit Klagen der Geschädigten (oder deren juristischer Vertreter) konfrontiert, aber auch die Krankenversicherungen versuchen immer häufiger, die Kosten für die Behandlung eines „geschädigten Patienten“ auf die Haftpflichtversicherungen der Frauenärzte bzw. Hebammen abzuwälzen. Hierbei ermutigen die Krankenversicherer oftmals die Eltern eines geschädigten Neugeborenen, die erforderlichen juristischen Schritte einzuleiten, und bieten auch die Unterstützung von medizinischen Gutachtern an, die von den Krankenversicherungen beauftragt werden.

Aus Sicht des geburtshilflichen Gutachters zeigt sich, dass eine Reihe von „typischen“ Fehlerquellen benannt werden kann, die für einen großen Teil der Schadenersatzforderungen in unserem Fachgebiet verantwortlich sind. Wenngleich die Weiterbildungsordnung die Teilnahme an der Anfertigung von Gutachten vorsieht, wird diesem Aspekt im Rahmen der Assistenzarztausbildung zu wenig Bedeutung beigemessen. Die Analyse von Komplikationen oder von „Beinahe-Zwischenfällen“, die in anderen Fachgebieten (z. B. Luftfahrt) bereits eine Selbstverständlichkeit darstellt und die in vielen Fällen eine Senkung der Komplikationsraten bewirken kann, wird auch in der Gynäkologie und Geburtshilfe zunehmend (z. B. im Rahmen von Morbiditäts- und Mortalitätskonferenzen) betrieben, dennoch wäre eine Intensivierung dieser Maßnahmen wünschenswert. Aktivitäten wie der „Kreißsaal-Führerschein“ mit Vermittlung wichtiger Aspekte einer sicheren Geburtshilfe für Assistenzärzte sowie für Hebammen stellen gute Ansätze dar, um die Qualität

der Versorgung in der Geburtshilfe zu verbessern. Allerdings werden diese Kurse meistens von Neulingen und Berufseinsteigern besucht und nicht von „erfahrenen“ Geburtshelfern. Viele geburtshilfliche Schadensfälle entstehen jedoch nicht als Folge der Unerfahrenheit junger Kollegen, sondern als Folge von suboptimalem Management durch die Entscheidungsträger (Beleg- und Oberärzte, seltener Chefärzte).

Es ist daher angebracht, die immer wiederkehrenden Problemsituationen zu erkennen, die sich hieraus ergebenden (richtigen) Konsequenzen aufzuzeigen und dieses Thema nicht nur den Berufseinsteigern nahe zu bringen, sondern auch (und insbesondere) den erfahrenen Geburtshelfern und Gynäkologen.

Im Sinne einer „Primärprävention“ ist daher sowohl für Kollegen, die noch nicht von einem Schadensfall betroffen waren, aber auch für Kollegen, die bereits mit Schadenersatzforderungen oder gar strafrechtlichen Ermittlungen konfrontiert waren („Sekundärprävention“), die Auseinandersetzung mit dem Thema „Vermeidung von Schadensfällen“ wichtig. Die Erfahrung aus langjähriger Gutachtertätigkeit zeigt, dass betroffene Ärzte oder Krankenhäuser oft wiederholt denselben Fehler machen und daher gehäuft mit Schadenersatzforderungen konfrontiert werden, da entweder aus Mangel an „Selbstreflexion“ oder aber als Folge eines „Systemfehlers“ ein adäquates Fehlermanagement unterbleibt.

Im Folgenden werden anhand einer geburtshilflichen Kasuistik Ursachen aufgezeigt, die häufig zu Schadenersatzforderungen führen, und Präventionsstrategien dargestellt, deren Beachtung einen wichtigen Beitrag zur Senkung der Schadenshäufigkeit liefert.

Kasuistik**■ 10.05.05, 22.45 Uhr**

Kreißsaal-Aufnahme der 21-jährigen Erstgravida einen Tag nach dem errechneten Geburtstermin mit Blasensprung und Wehen, Muttermundsweite 1–2 cm, Kopf am Beckeneingang, Abgang von klarem Fruchtwasser. Im CTG Basisfrequenz von 150 Schlägen/min, undulatorische Oszillationsamplitude, sporadische Akzelerationen, keine Dezelerationen, Wehen alle 2–4 Minuten. Von der Hebamme wird 1 Tablette Minprostin E₂ vaginal verabreicht.

■ 11.05.05, 06.40 Uhr

Oxytocin-Infusion zur Wehenunterstützung, Muttermundsweite 4 cm, Kopf am Beckeneingang, Stellung der Pfeilnaht nicht angegeben. CTG mit Polysystolie (Wehen alle 1–1,5 Minuten). Im Rahmen der vaginalen Untersuchung kommt es zu einer fetalen Bradykardie auf minimal 75 Schläge/min. Information des Dienstarztes, nach Seitenlagerung und Partusisten®-Bolus-Gabe Normalisierung der fetalen Herzfrequenz nach 7 Minuten.

■ 11.05.05, 07.00 Uhr

1. Im CTG eingeeengte Oszillationsamplitude, CTG um 08.40 Uhr. regelmäßige angedeutete Dezelerationen,

die wegen der mangelhaften Aufzeichnung der Wehen nicht klassifiziert werden können. Weiterhin Oxytocin-Infusion.

■ 11.05.05, 07.40 Uhr

Muttermund 6–7 cm, Kopf am Beckeneingang, keine Angabe zur Stellung der Pfeilnaht. Im CTG eingeeengte bis silente Oszillationsamplitude bei einer Basalfrequenz von 155 Schlägen/min.

■ 11.05.05, 08.00 Uhr

Muttermund 7 cm, Kopfgeschwulst am Beckeneingang, keine Angabe zur Stellung der Pfeilnaht. Im CTG silente Oszillationsamplitude, tiefe Dezelerationen bis minimal 70 Schläge/min, keine Registrierung der Wehen.

■ 11.05.05, 08.40 Uhr

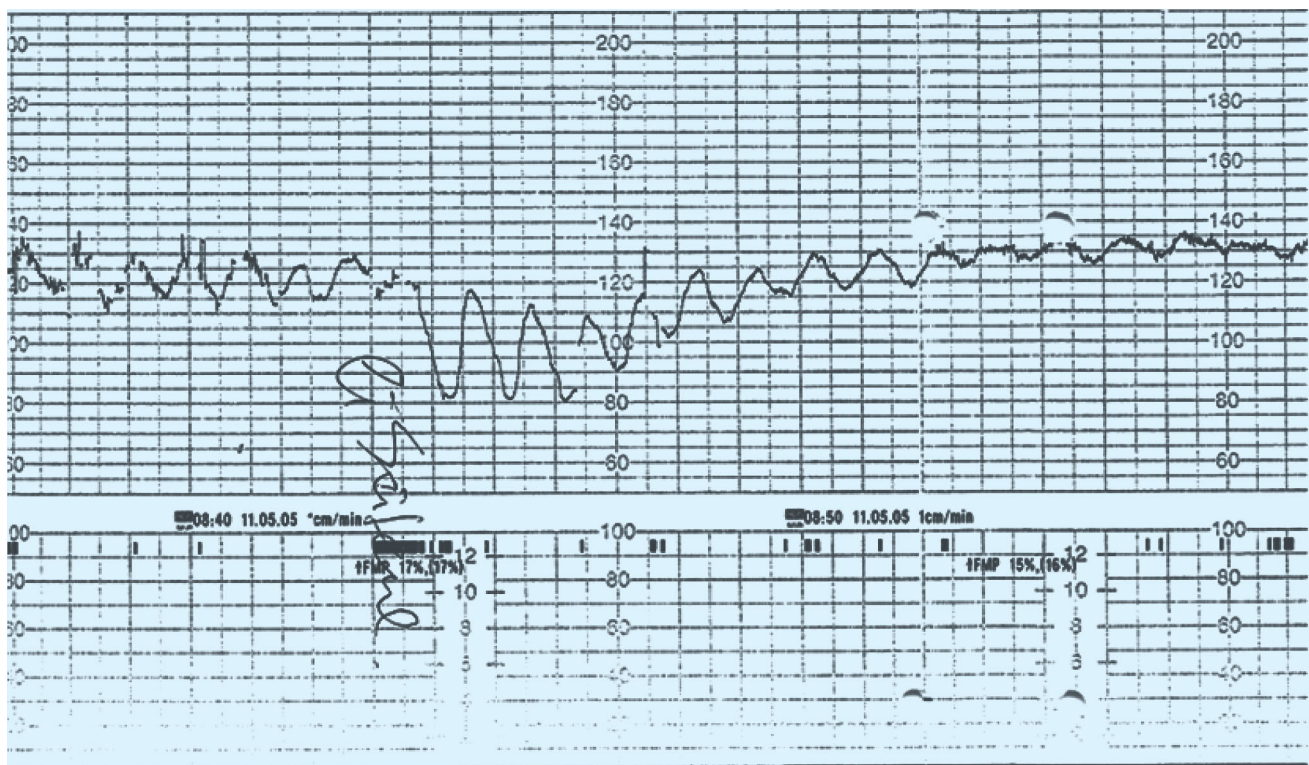
CTG: siehe Abbildung 1.

■ 11.05.05, 08.50 Uhr

Oxytocin-Infusion wird abgestellt.

■ 11.05.05, 09.35 Uhr

Muttermund 7 cm, Kopf am Beckeneingang, CTG mit silenter Oszillationsamplitude, Dezelerationen bis 90 Schläge/min, keine Registrierung der Wehentätigkeit. Durch den Dienstarzt wird die Indikation zum Anlegen einer PDA gestellt.



■ **11.05.05, 10.05 Uhr**

Fetale Herzfrequenz steigt abrupt von 145 auf 175 Schläge/min an.

■ **11.05.05, 10.15 Uhr**

PDA wird gelegt, wobei die fetale Herzfrequenz über 22 min nicht aufgezeichnet wird, im Anschluss weiterhin silente Oszillationsamplitude.

■ **11.05.05, 10.50 Uhr**

Die Oxytocin-Infusion wird erneut ange stellt.

■ **11.05.05, 11.15 Uhr**

Muttermund 8 cm, Kopf am Beckenein gang, fetale Bradykardie (80 Schläge/min). Bei Geburtsstillstand und fetaler Bradykar die wird die Indikation zur Sectio in PDA gestellt.

■ **11.05.05, 12.08 Uhr**

Entwicklung eines 3665 g schweren Neuge borenen, Kopfumfang 37 cm, arterieller Nabelschnur-pH-Wert 7,03 (keine Angaben zum Basenüberschuss), Apgar-Index nach 1, 5 und 10 Minuten 6, 7 und 8. Primär versorgung durch Anästhesisten, keinerlei Dokumentation hierüber.

■ **11.05.05, 13.30 Uhr**

Kontroll-Blutgasanalyse: pH-Wert 7,20, pO_2 78,6 mmHg, pCO_2 27,0 mmHg, Basenüber schuss -16 mmol/l, O_2 -Sättigung 90,7 %. Das Neugeborene wird ins Kinderzimmer verlegt (blass, schlapp und zeitweilig stöhn end, großes Kephalhämatom).

■ **11.05.05, 18.00 Uhr**

Apnö, Info Notarzt, Erholung nach Stimu lation.

■ **11.05.05, 19.30 Uhr**

Verlegung in die Kinderklinik, bei Aufnah me ausgeprägtes Kephalhämatom mit „deut licher Marke einer Saugglocke mit Exkoriation der Haut“.

Outcome: Zerebralparese.

Kritische Bewertung

Die Kasuistik zeigt eindrucksvoll viele As pekte, die immer wieder bei geburtshilf lichen Schadensfällen eine bedeutende Rol le spielen:

- Die Schwangere wurde mit Blasensprung und regelmäßiger Wehentätigkeit von der Hebamme aufgenommen, es erfolgte keine ärztliche Aufnahmeuntersuchung und auch keine sonographische Gewichtsschätzung.

Sinnvollerweise sollte bei der Aufnahme einer jeden Kreißenden eine Aufnahme-Ultraschalluntersuchung erfolgen, um sich einen Eindruck über das Schätzwert zu verschaffen. Wäre im vorliegenden Fall der große Kopfumfang (37 cm) be reits präpartal vermutet worden, so hätte man möglicherweise dem protrahierten Geburtsverlauf mehr Beachtung geschenkt und hierauf früher reagiert.

- Warum im vorliegenden Fall bei Blasen sprung und Wehen, die alle 2–4 Minuten auftraten, und einer Muttermundsweite von 1–2 cm die Hebamme eine Minprostin- E_2 -Tablette verabreichte, geht aus den Unterlagen nicht hervor. Sowohl die Indi kationsstellung zur Prostaglandingabe, die durch die Hebamme ohne Informati on des Dienstarztes erfolgte, als auch die fehlende Dokumentation über die Be weggründe zur Minprostin-Gabe stellen unverständliche Fehler dar, die bei ver antwortlicher Geburtsleitung nicht pas sieren dürfen.
- Die Polysystolie, die im vorliegenden Fall etwa 1 Stunde nach der Prostaglandin gabe auftrat (Wehen traten $1\times/\text{min}$ auf), stellt eine häufig unterschätzte Ursache der intrauterinen Sauerstoffmangelver sorgung dar. Infolge der Perfusionsmin derung der Plazenta während der Wehen kommt es bei allzu rascher Wehenfre quenz und eingeschränkten Reserven des Feten oftmals zu einer Hypoxie. Anstatt auf die Polysystolie durch die Verabrei chung eines Tokolytikums zu reagieren, wurde bei 4 cm Muttermundsweite zu nächst Oxytocin verabreicht.
- Die Beurteilung des Geburtsfortschritts wird oftmals ausschließlich aufgrund der Muttermundseröffnung vorgenommen. Dabei wird in vielen Fällen übersehen, dass nur dann von einem Geburtsfort schritt gesprochen werden kann, wenn nicht nur die Muttermundsweite zunimmt, sondern auch der vorangehende Teil tie fer tritt. Im vorliegenden Fall kam es auch 8 Stunden nach Klinikaufnahme zu keinem Eintreten des Köpfchens ins klei ne Becken. Die Einstellung des Kopfes (und ggf. eine Einstellungsanomalie) kann nur dann suffizient beurteilt wer den, wenn auch die Stellung der Pfeil naht beachtet wird. Die Pfeilnaht wurde jedoch bei dem hier diskutierten Fall trotz insgesamt 6 vaginaler Untersu chungen im gesamten Geburtsverlauf kein einziges Mal erwähnt.

- Die Beurteilung des Kardiotokogramms erfordert insbesondere bei Auffälligkeiten der fetalen Herzfrequenz, wie Dezelerationen, eine Registrierung der Wehentätigkeit. Nur dann ist es möglich, die Dezelerationen zeitlich den Wehen zuzuordnen und eine Klassifizierung (frühe, späte, variable Dezelerationen) vorzunehmen. Bei regelmäßigen späten Dezelerationen muss eine drohende fetale Asphyxie ausgeschlossen werden (mittels einer Mikroblutuntersuchung) oder aber die Geburt zeitnah beendet werden, um nicht eine hypoxische Hirnschädigung des Feten zu riskieren. Im vorliegenden Fall wurde die hochgradige Pathologie des fetalen Herzfrequenzmusters nicht ausreichend beachtet.
 - Konkret hätte im vorliegenden Fall spätestens um 08.40 Uhr eine umgehende Schnittentbindung erfolgen müssen. Zu diesem Zeitpunkt wies das CTG die in Abbildung 1 dargestellte hochgradige Pathologie auf. Zudem lag ein Geburtsstillstand vor, da es seit der Klinikaufnahme 10 Stunden zuvor zu keinem Tiefertreten des unverändert am Beckeneingang stehenden kindlichen Köpfchens kam.
 - Stattdessen wurde der Dienstarzt erst etwa 2 Stunden nach dem Auftreten der ersten CTG-Veränderungen (eingeengte Oszillationsamplitude, angedeutete Dezelerationen) informiert und dieser hat erst 45 Minuten später die Situation vor Ort beurteilt. Ohne die CTG-Pathologie und den Geburtsstillstand (mittlerweile stand der Kopf seit fast 12 Stunden trotz fortschreitender Muttermundseröffnung unverändert am Beckeneingang) entsprechend zu würdigen, indizierte der Geburtshelfer eine Periduralanästhesie. Während des Anlegens der PDA blieb der Fetus 22 Minuten lang unüberwacht (in dieser Zeit erfolgte keine CTG-Registrierung). Anschließend wurde zudem – trotz silenter Oszillationsamplitude – die Wehentätigkeit mit einer Oxytocin-Infusion verstärkt.
 - Schließlich wurde mehr als 12 Stunden nach Klinikaufnahme bei einer fetalen Bradykardie und Geburtsstillstand – laut Angaben im OP-Bericht – die Schnittentbindung indiziert, das Kind wurde jedoch erst 53 Minuten später entwickelt. Aufgrund der Tatsache, dass die Pädiater später eine typische Saugglockenmarke am Kopf des Neugeborenen beschrieben haben, muss angenommen werden, dass der Geburtshelfer vor der Schnittentbindung einen Versuch unternahm, das Kind per Vakuumextraktion vaginal zu entwickeln (im OP-Bericht von der Sectio wird eine „problemlose Entwicklung“ beschrieben). Angesichts des geburtshilflichen Befundes (Muttermund 8 cm, Kopf am Beckeneingang) war eine Vakuumextraktion kontraindiziert. Gänzlich unverständlich ist die Tatsache, dass der Vakuumextraktionsversuch im OP-Bericht nicht erwähnt wurde.
 - Bei der Blutgasanalyse aus der Nabelschnurarterie des Feten wurde nur der pH-Wert gemessen. Weitere wichtige Parameter, die eine bessere Evaluation des Schweregrades der kindlichen Sauerstoffmangelsituation ermöglichen, wie z. B. pO_2 , pCO_2 und der Basenüberschuss, wurden nicht bestimmt.
 - Die unmittelbare postnatale Versorgung des Neugeborenen hat der Anästhesist übernommen. Über die von ihm durchgeführten Maßnahmen wurde jedoch keinerlei Dokumentation angefertigt. Warum ein Neugeborenes in deutlich eingeschränktem Allgemeinzustand („blass, schlapp und zeitweilig stöhnend“) mit einem ausgeprägten Kephalhämatom, ohne Kenntnis des fetalen Hämoglobinwertes, einem Basenüberschuss von -16 mmol/l und einer Sauerstoffsättigung von 90,7 % ins Kinderzimmer und nicht in eine Kinderklinik verlegt wurde, bleibt gänzlich unverständlich. Erst 6 Stunden nach der Geburt, als es zu einer Apnö des Neugeborenen kam, wurde erstmals ein Kinderarzt zugezogen, der dann die umgehende Verlegung auf eine neonatologische Intensivstation veranlasste.
- Einen Überblick über sog. „Pitfalls“ in der Geburtshilfe zeigt Tabelle 1.
- Neben den Problemen, die sich aus einem pathologischen fetalen Herzfrequenzmuster ergeben, gehört die Schulterdystokie mit ihren Folgekomplikationen zu den häufigsten Gründen für juristische Auseinandersetzungen in der Geburtshilfe. Obschon in vielen Fällen geburtshilflich richtig reagiert wird und die bekannten Manöver zur Behebung der Schulterdystokie korrekt angewendet werden, lässt die Dokumentation häufig zu wünschen übrig. Es gilt der Grundsatz, dass juristisch nur anerkannt wird, was auch exakt dokumentiert

wurde. Zu einer exakten Dokumentation gehört das Abzeichnen der CTG-Streifen durch ärztliche Mitarbeiter (wobei die verwendeten Namenskürzel auf einer Unterschriftenliste dokumentiert werden sollten, um später nachvollziehen zu können, wer ein CTG abgezeichnet hat), die eindeutige Beschriftung von z. B. Videoprints der Ultraschalluntersuchungen, CTG-Aufzeichnungen und Laborausdrucke mit Namen, Vornamen, Geburtsdatum und Datum der Untersuchung. Ein häufiger Grund für Diskrepanzen im nachträglich rekonstruierten zeitlichen Ablauf einer Geburt ist die auf den Geräten (z. B. CTG, Ultraschall, Blutgasanalysegerät) eingestellte Uhrzeit (die oftmals falsch ist – z. B. bei der Umstellung Sommer-/Winterzeit), sodass eine regelmäßige Überprüfung zwingend notwendig erscheint. Oftmals wird im Rahmen der Aufnahmeuntersuchung im Kreißaal lediglich der geburtshilfliche Befund erhoben und auf die Dokumentation der Anamnese und der Vitalparameter verzichtet.

Nach einem komplizierten Geburtsverlauf ist es sinnvoll, zeitnah ein Protokoll anzufertigen, das die getroffenen Maßnahmen in der korrekten zeitlichen Abfolge dokumentiert („wer hat wann was gemacht“). Dabei sollten ggf. alle an der Geburt beteiligten Personen (Geburtshelfer, Hebamme, Anästhesist, Pflegepersonal, Pädiater) aus ihrer Sicht ein Protokoll anfertigen und sich untereinander abstimmen, um widersprüchliche Aussagen zu vermeiden. Ferner ist eine adäquate Kommunikation mit der Patientin und ggf. auch mit den Angehörigen wichtig, um den Verlauf der Komplikation zu diskutieren und – ohne präjudizierende Schuldanerkennung – Anteilnahme zu zeigen. Zudem ist eine Information der Krankenhausverwaltung und der Haftpflichtversicherung stets sinnvoll. Neben den angefertigten Protokollen sollte auch eine Fotokopie der gesamten Krankenakte (inkl. CTG-Aufzeichnungen) asserviert werden, da im Falle einer juristischen Auseinandersetzung, die oftmals erst viele Jahre später stattfindet, ein etwaiger Verlust der Originalunterlagen katastrophale Folgen haben kann.

Die Erfahrung aus der Gutachtertätigkeit im Bereich der Geburtshilfe ermöglicht eine Sichtweise bei der klinischen Tätig-

Tabelle 1: „Pitfalls“ in der Geburtshilfe.

- Fehlende ärztliche Aufnahmeuntersuchung mit Sonographie (Gewichtsschätzung)
- Fehlende Beachtung bzw. falsche Bewertung der CTG-Pathologie (fetales Herzfrequenzmuster, Polysystolie), zu kurze CTG-Registrierung, Verzicht auf kontinuierliche CTG-Registrierung bei suspekten bzw. pathologischen Mustern (z. B. während des Anlegens einer PDA), unterlassene Registrierung der Wehentätigkeit, unterlassene Mikrobiutuntersuchung
- Zu späte Information des Geburtshelfers durch die Hebamme bzw. zu spätes persönliches Erscheinen des Geburtshelfers im Kreißaal
- Beachtung der Risikosituationen, die eine Facharztpräsenz erfordern (siehe Aufstellung der AG Medizinrecht der DGGG)
- Beurteilung des Geburtsfortschritts allein anhand der Muttermundseröffnung ohne Beachtung des Höhenstandes (Nichtbeachten eines Geburtsstillstandes bei unverändert am Beckeneingang stehendem Köpfchen ohne Kenntnis der Stellung der Pfeilnaht)
- Nicht oder zu spät indizierte operative Entbindung, zu lange Entschluss-Entwicklungszeit (EE-Zeit)
- Nicht oder zu spät erfolgte Zuziehung des Pädiaters in kritischen Situationen

keit, die eventuell aufkommende Problemsituationen antizipieren lässt („Wie würde ich diese geburtshilfliche Situation beurteilen, wenn ich nicht der zuständige Geburtshelfer wäre, sondern wenn ich den Fall als Gutachter zu beurteilen hätte“). Durch geeignete Maßnahmen können dann komplizierte oder kritische klinische Situationen beherrscht und Probleme oftmals gänzlich vermieden werden. Sehr hilfreich ist eine synoptische Bewertung der Situation „vor Ort“, die in kritischen Fällen oftmals die richtige Entscheidung ermöglicht.

Es gilt, eine am Wohl der uns anvertrauten Patientinnen orientierte, sichere Medizin zu praktizieren, und nicht eine hauptsächlich von juristischen Vorgaben geprägte „Defensivmedizin“. Dabei ist zu beachten, dass eine erfolgreiche ärztliche Tätigkeit nur bei ausreichender Fortbildung möglich ist („Der Standard von heute kann der Fehler von morgen sein“). Falls Komplikationen eintreten, können bei adäquater Vorgehensweise die Folgen dieser Komplikationen minimiert und der entstandene Schaden in Grenzen gehalten werden.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Martin Kolben
Praxis für Frauengesundheit
D-82166 Gräfelfing
Bahnhofstraße 9
E-Mail: info@frauenarzt-graefelfing.de

Welche Pille für welche Patientin

„Kochrezepte“ für eine individuelle Verschreibung von hormonellen Kontrazeptiva – eine Entscheidungshilfe bei der Auswahl des geeigneten Präparats

C. Kurz

Einleitung

Die Aufgabe der hormonellen Kontrazeptiva ist ihre verlässliche antikonzeptive Wirkung. Aufgrund der Vielfalt der am Markt erhältlichen kombinierten Verhütungsmittel gilt es, das für jede Frau individuell am besten geeignete Präparat zu finden. Die Abwägung, eine Form der hormonellen Kontrazeption einzusetzen, betrifft immer eine Risikoabschätzung zwischen dem kontrazeptiven Nutzen und einem potenziellen Risiko der Pille, aber auch eventuell auftretende Risiken und Probleme im Falle einer zu vermeidenden Schwangerschaft. Bei der individuellen Auswahl der Präparate sollten die Zusatznutzen der Pille mitberücksichtigt werden. Ziel einer wirksamen Empfängnisregelung ist die Reduzierung der unerwünschten Schwangerschaftsraten und damit in Folge der Abtreibungsraten. Neben den körperlichen Risiken sind es vor allem mögliche nachwirkende psychische Störungen, und dies insbesondere bei Jugendlichen, welchen durch wirksame Antikonzeption vorgebeugt werden kann [1–4].

■ Anforderungen an die moderne Kontrazeption

Zuverlässig, preisgünstig, leicht erhältlich/verfügbar, gut verträglich, Schutz vor Infektionen, nebenwirkungsarm, reversibel.

■ Welche hormonelle Verhütungsmethoden sind erhältlich?

Im Rahmen der hormonellen Kontrazeption kommen entweder nur Gestagene (Minipille, östrogenfreie ovulationshemmende Pille, Hormonspirale, Depotspritzen, Implantate) oder Kombinationen aus Gestagen und

Östrogen zur Anwendung. Die kombinierte hormonelle Kontrazeption kann oral, vaginal oder transdermal erfolgen. Bei guter Verträglichkeit bietet sie hohe Sicherheit (PI 0,5–3) und einen reversiblen Empfängnischutz.

■ Wirkung

Die kontrazeptive Sicherheit eines kombinierten Kontrazeptivums wird prinzipiell durch dessen Gestagenkomponente bestimmt; diese bewirkt durch Hemmung des mittzyklischen LH-Peaks eine Ovulationshemmung.

Vom Gestagen gehen weitere kontrazeptive Effekte wie die Wirkung auf das Endometrium, die Verdickung des Zervixschleims und die Hemmung der Tubenmotilität aus. Der Östrogen-Anteil dient zur Zyklusregulation (Endometriumproliferation und endometriale Stabilität).

Rein gestagenhaltige hormonelle Verhütungsmittel können daher ebenfalls zuverlässige kontrazeptive Sicherheit gewährleisten, durch LH-Hemmung bei fehlender FSH-Suppression kommt es allerdings gehäuft zum Auftreten von Follikelzysten und Blutungen durch die endogene Östrogenproduktion.

Wird das Gestagen ohne Östrogen verabreicht, ist die kontinuierliche Anwendung für eine sichere Kontrazeption notwendig. Eine adäquate Kombination mit einem geeigneten Östrogen ist vor allem für die Zykluskontrolle wesentlich. Werden Tabletten vergessen, steigt das Risiko für Zwischenblutungen und ungewollte Schwangerschaften; dies trifft besonders für die erste Einnahmewoche zu.

Durch ihren Einfluss auf die Follikelreifung reduzieren kombinierte orale Kontrazeptiva die endogene Östrogenproduktion. Normalerweise ist Ethinylestradiol (EE) in einer Dosierung von 20–30 µg ausreichend, um Östrogenmangelerscheinungen zu verhindern. Dies gilt möglicherweise nicht für junge Frauen (< 18 Jahre) mit eingeschränkter Ovarialfunktion (z. B. durch Leistungssport, Anorexia nervosa), da auch niedrig dosierte Kombinationspräparate die Ovarien supprimieren und so das Erreichen der Peak-Bone-Mass gefährden können.

Kontraindikationen und Risiken

■ Erstverordnung eines Ovulationshemmers

Eine genaue Anamnese und eine gynäkologische Untersuchung stehen am Anfang einer jeden Pillenerstverschreibung:

- Thrombose in der Familie
- Lag bereits eine eigene Thrombose vor?
- Hypertonie
- Adipositas
- Lebererkrankungen
- Familiäre Mammakarzinome
- Rauchen

■ Absolute Kontraindikationen

Absolute Kontraindikationen für eine Verschreibung hormoneller Kontrazeptiva siehe z. B. [5].

■ Hauptrisiken einer hormonellen Kontrazeption

Malignomrisiko/kardiovaskuläre Risiken:

- Mammakarzinom
- Zervixkarzinom
- Myokardinfarkt
- Schlaganfall
- Thrombose/Embolie

■ Pille und Malignome

Das Risiko für Ovarial-, Endometrium- und Kolonkarzinom wird durch die Anwendung von kombinierten Kontrazeptiva jeweils mindestens um die Hälfte reduziert, wobei für Ovarial- und Kolonkarzinom nur Daten mit kombinierten Präparaten vorliegen [6].

Zu den Hauptrisiken kombinierter Kontrazeptiva zählen venöse und arterielle Thrombosen sowie mögliche negative Auswirkungen auf die Knochendichte.

■ Thromboserisiko

Werden Kombinationspräparate (Östrogen und Gestagen) eingenommen, erhöht sich das Thromboserisiko um den Faktor 4–6. Es ist umso geringer, je niedriger die Östrogendosis ist und je länger die Einnahmedauer bereits beträgt. Zu beachten ist das unterschiedliche Risiko in Abhängigkeit von dem verwendeten Gestagen. Am niedrigsten ist es bei Pillen mit Levonorgestrel, deutlich höher dagegen bei Desogestrel, Gestoden, Cyproteron oder Drospirenol.

Bei angeborener Thrombophilie erhöht sich die Thrombosegefahr deutlich. Deren häufigste Form ist die Faktor-V-Leiden-Mutation (heterozygot 5,3 % in der Bevölkerung). Bei homozygoter Ausprägung steigt das Thromboserisiko um den Faktor 80, bei heterozygoter um den Faktor 8. Wird bei letzterer zusätzlich eine östrogenhaltige Pille eingenommen, steigt die Thrombosegefahr um den Faktor 30. Um additive Risikokonstellationen zu vermeiden, ist eine genaue Familienanamnese unumgänglich. Wird dabei eine Thrombose oder Embolie gefunden, muss vor Verschreibung der Pille ein Thrombophilie-Screening durchgeführt werden. Bei der Beurteilung des Thromboserisikos durch die Verwendung hormoneller Kontrazeptiva muss das Hintergrundrisiko beachtet werden. Dies steigt durch Alter, erworbene Erkrankungen, genetische Disposition, Schwangerschaft und peripartal, Flugreisen, Rauchen sowie Adipositas.

■ Hormonelle Kontrazeptiva und Knochendichte

Durch das geänderte Sexualverhalten mit einer immer früher erfolgenden Kohabitation sind Aspekte der Knochengesundheit bei jungen Mädchen, die hormonelle Kontrazeptiva verwenden, in den Vordergrund des Interesses getreten. Vor allem hormonelle Kontrazeptiva mit niedrigem Östrogenanteil oder reine Gestagenpräparate können durch Suppression der ovariellen Hormonsekretion zu einer verringerten Peak-Bone-Mass führen, wenn mit deren Einnahme zu einem kritischen Zeitpunkt der Knochenentwicklung begonnen wird. Gerade bei Mädchen < 16 Jahre sollte ein Augenmerk auf die Nicht-Beeinträchtigung des physiologischen Knochenaufbaus gelegt werden, hier empfehlen sich Präparate mit 30 µg EE sowie Östradiol-basierte Pillen. Eine zusätzliche Vitamin-D-Supplementa-

tion ist bei Risikopatientinnen (Anorexia nervosa, Pille < 15 µg EE) angeraten.

■ Orale Kontrazeptiva (OC) und Rauchen

Kombinierte orale Kontrazeptiva sind absolut kontraindiziert bei Raucherinnen, die > 20 Zigaretten/Tag rauchen und > 35 Jahre sind!

Wahl des Kontrazeptivums

■ Wahl der Östrogendosis (15 µg vs. 30 µg EE)

19 % der Frauen, die ein orales Kontrazeptivum mit 15 µg EE anwenden, klagen über Dyspareunien, keine sexuelle Erregung und verminderte sexuelle Fantasien. Wird aufgrund dieser Symptome die Östrogendosis auf 30 µg EE angehoben, berichten die Probandinnen über eine Zunahme der vaginalen Lubrikation und insgesamt über ein besseres Sexualleben.

■ Vorteile E₂-Pille

Die neuen Östradiol-basierten Pillen weisen Vorteile gegenüber EE-hältigen Präparaten auf. Dazu gehören die geringere Beeinflussung von metabolischen und hämostatischen Parametern, die verstärkte Stimulation von vaginalen Superficialzellen, eine stärkere osteoprotektive Wirkung und kardioprotektive Mechanismen. Zusätzlich wird ein positiver Effekt auf Libido und Stimmung beschrieben.

■ Vorteile der Pille allgemein

Neben den unerwünschten Wirkungen gibt es auch positive Nebeneffekte. Dazu zählen die Regulierung des Zyklus, die Verringerung von Regelschmerzen und funktionellen Ovarialzysten, die Verbesserung des Hautbildes bei Akne und von zyklusabhängigen Beschwerden.

■ Wahl des Gestagens

Die Wahl des Gestagen macht den Unterschied beim Zusatznutzen der Pille. Ein Überblick über die Effekte der unterschiedlichen Gestagene findet sich in [7].

■ Gestagene: antiandrogene Wirkung im Vergleich

– Cyproteronacetat: 100 %

- Chlormadinonacetat: 20–40 %
- Dienogest: 40 %
- Drospirenon: 30 %
- Medroxyprogesteronacetat: 0 %

Wirkungen und Nebenwirkungen [1, 6–13]

■ Therapie der Hyperandrogenämie mittels OC

Symptome: PCO (ohne Kinderwunsch), Hirsutismus, Akne, Effluvium, Seborrhö

1. Wahl als Therapeutikum: Drospirenon, Dienogest
2. Wahl: Chlormadinonacetat
3. Wahl: Cyproteronacetat + Androdiane + Androcure

■ Therapie der Endometriose

Die Endometriose ist eine östrogenabhängige Erkrankung. Das am Endometrium am stärksten atrophisierend wirksame Gestagen ist Dienogest (DNG), dieses ist in der Indikation der Endometriose als Monosubstanz (Visanne®) zugelassen. Neben den Gestagenpillen können auch Mikropillen als Langzyklus/in der Langzeiteinnahme verabreicht werden. *Cave:* Osteoporoseprävention mittels Vitamin D₃ und Kalziumpräparaten.

■ Orale Kontrazeptiva und Adipositas [9]

Frauen mit Übergewicht haben ein größeres Blut- und Gewebsvolumen, daher wird die Effektivität der kombinierten Pillenpräparate reduziert:

- BMI > 27,3 kg/m²: RR: 2,17
- BMI > 32,2 kg/m²: RR: 2,22
- KG > 74,8 kg: RR: 1,71
- KG > 86,2 kg: RR: 1,95

Das Thromboserisiko ist bei adipösen Frauen mit einem BMI > 25 kg/m² auf das 10-Fache, mit einem BMI > 30 kg/m² und OC-Einnahme auf das 24-Fache erhöht. In der Regel bestehen noch zusätzlichen Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, Hypertonie und Hyperlipidämie, die man in die Entscheidungsfindung und Beratung einbeziehen muss.

Achtung: keine Sicherheit des Hormonpflasters bei einem Körpergewicht > 90 kg; Therapieempfehlung: Gestagendepotpräparate, Intrauterin-Pessar.

■ Pille und Körpergewicht, Gewichtszunahme

In den ersten Monaten der Pilleneinnahme kann es durch den Östrogenanteil der Pille bedingt zu einer Wassereinlagerung ins Gewebe und daher zu einer Gewichtszunahme von 1–2 kg kommen. Durch Wahl eines geeigneten Gestagens mit einer antimineralokortikoiden Partialwirkung (Drospirenon) kann dies vermieden werden.

■ Nebenwirkungen der Pille

Dosisabhängige Beschwerden:

- Östrogene zu niedrig dosiert
 - Trockene Scheide
 - Hypo-, Amenorrhö
 - Durchbruchblutung
 - Depression
 - Libidoverlust
 Therapie: Östrogenanteil erhöhen
- Gestagene zu hoch dosiert
 - Langsame Gewichtszunahme, Appetit
 - Kopfschmerzen während Pillenpause
 - Wadenkrämpfe
 - Hypo-, Amenorrhö
 - Müdigkeit
 - Depression
 - Libidoverlust
 - Hautunreinheiten, Seborrhö
 Therapie: anderes Gestagen

Was tun bei prämenstruellem Kopfschmerz, Migräne ohne Aura in der Pillenpause, peri-ovulatorischem Kopfschmerz/Migräne, Migräne und hormonaler Kontrazeption? [7, 10]

- Pillenwechsel: wenn mehrphasisch, wechseln auf ein monophasisches Präparat; Gestagenpille
- In der Pillenpause 0,02 mg EE oder 2 mg E₂ oder Langzyklus
- Andere Methoden

Was tun bei Blutungen unter einer Gestagenpille? [13]

Tabelle 1 fasst die Optionen für die Behandlung von Zusatzblutungen unter der östrogenfreien Pille zusammen.

Blutungen, Zwischenblutungen, Dauerblutungen trotz mehrfachen Pillenwechsels [10]
Erhöhen des Östrogenanteils, Versuch mit Gracial, da sie mit 40 µg EE die zyklusstabilste Pille darstellt.

Tabelle 1: Optionen für die Behandlung von Zusatzblutungen unter der östrogenfreien Pille. Mit freundlicher Genehmigung des Berufsverbands der Frauenärzte e.V. aus [13].

• Irreguläre Blutungen innerhalb der ersten drei Monate bei niedrigem Endometrium (≤ 6 mm)

- Option 1 1 Tabl. Ethinylestradiol 25 µg über 21 Tage zusätzlich
oder
50 µg E₂-Pflaster über 4–7 Tage zusätzlich
- Option 2 Desogestrelhaltiges Kombinationspräparat über 21 Tage an Stelle der östrogenfreien Pille
- Option 3 Tranexamsäure (Cyklokapron, Deutschland, Österreich) 3 mal
1 Tabl. zusätzlich über 5 Tage
oder
Mefenaminsäure 500 mg (Ponstan, Schweiz) 2 mal 1 Tabl. über 5 Tage zusätzlich

Bei hohem Endometrium (> 6 mm)

- Option 1 1 Tabl. Norethisteronacetat 2,5–5 mg über 10 Tage zusätzlich
- Option 2 Absetzen der östrogenfreien Pille für 4 Tage

• Irreguläre Blutungen nach mehr als dreimonatiger Einnahmezeit bei niedrigem Endometrium (≤ 6 mm)

- Option 1 1 Tabl. Ethinylestradiol 25 µg über 21 Tage zusätzlich
oder
50 µg E₂-Pflaster über 4 Tage zusätzlich
- Option 2 Desogestrelhaltiges Kombinationspräparat an Stelle der östrogenfreien Pille
- Option 3 Doxycyclin 100 mg über 10 Tage
- Option 4 Tranexamsäure (Cyklokapron, Deutschland, Österreich) 3 mal
1 Tabl. zusätzlich über 5 Tage
oder
Mefenaminsäure 500 mg (Ponstan, Schweiz) 2 mal 1 Tabl. über 5 Tage zusätzlich

Bei hohem Endometrium (> 6 mm)

- Option 1 1 Tabl. Norethisteronacetat 2,5–5 mg über 10 Tage
- Option 2 2 Tabl. Cerazette über 28 Tage zusätzlich
- Option 3 Absetzen der östrogenfreien Pille für 4 Tage

Wie lange muss eigentlich verhütet werden?

Diese Frage muss individuell beantwortet werden. Generell gilt, dass bei 2× FSH-Werten > 30 IU/l, im Abstand von 6 Wochen bestimmt, und anschließender Amenorrhö die Kontrazeption ein Jahr später beendet werden kann [1, 10].

Gesunde normalgewichtige Nichtraucherinnen ohne Kontraindikationen können Kombinationspräparate bis zum durchschnittlichen Menopausenalter von ca. 51 Jahren einnehmen, da auch durch die Zusatznutzen der Pille vasomotorische Beschwerden und perimenopausale Blutungsstörungen problemlos mitbehandelt werden können. Bei Patientinnen mit zusätzlichen Risikofaktoren, wie Adipositas, Hypertonie, Diabetes mellitus, Migräne und Rauchen, stehen Gestagen-Monopräparate und andere

nichthormonelle Methoden wie auch die Sterilisation der Patientin selbst oder ihres Partners zur Auswahl.

LITERATUR:

1. Birkhäuser M, Hadji P, Mueck AO, et al. Aktuelle Empfehlungen zur hormonalen Kontrazeption. 48. Arbeitstreffen des Zürcher Gesprächskreises April 2012. *Frauenarzt* 2012; 53: 846–9.
2. Caruso S, Agnello C, Intelisano G, et al. Prospective study on sexual behavior of women using 30 microg ethinylestradiol and 3 mg drospirenone oral contraceptive. *Contraception* 2005; 72: 19–23.
3. Caruso S, Agnello C, Intelisano G, et al. Sexual behavior of women taking low-dose oral contraceptive containing 15 mg ethinylestradiol/60 mg gestodene. *Contraception* 2004; 69: 237–40.
4. Nyberg S. Mood and physical symptoms improve in women with severe cyclical changes by taking an oral contraceptive containing 250-mcg norgestimate and 35-mcg ethinyl estradiol. *Contraception* 2013; 87: 773–81.
5. Baltzer J. Kontraindikationen. In: Friese K, Graf M, Wolff F (Hrsg). *Praxis der Gynäkologie und Geburtshilfe*. Thieme, Stuttgart-New York, 2004; 435–6.
6. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer, Beral V, Doll R, Hermon C, et al. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. *Lancet* 2008; 371: 303–14.
7. Kuhl H. Hormonale Kontrazeption. In: Jung-Hoffmann C (Hrsg). *Kontrazeption*. Thieme, Stuttgart-New York, 1999.
8. Faculty of Sexual & Reproductive Health Care of the Royal College of Obstetricians and Gynaecolo-

gists; Clinical Effectiveness Unit. *Contraception aged over 40 years*. Faculty of Sexual & Reproductive Health Care, 2010. http://www.fsrh.org/pages/clinical_guidance.asp.

9. Holt VL, Scholes D, Wicklund KG, et al. Body mass index, weight, and oral contraceptive failure risk. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 46–52.
10. Huber J. *Fragen der Kontrazeption*. Enke, Stuttgart, 1988.
11. Römer T, Göretzlehner G. *Kontrazeption mit OC in 160 Problemsituationen*. Frauenärztliche Fachbücher, De Gruyter, Berlin-Boston, 2012.
12. World Health Organisation. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 4. Aufl WHO, Genf, 2009.
13. Ahrendt H-J, Kose K. Östrogenfreie Pille: Blutungsverhalten und Therapie von Zusatzblutungen. *Frauenarzt* 2008; 49: 134–40.

WEITERFÜHRENDE LITERATUR:

Stanczyk FZ, Archer DF, Bhavnani BR. Ethinyl estradiol and 17b-estradiol in combined oral contraceptives: pharmacokinetics, pharmacodynamics and risk assessment. *Contraception* 2013; 87: 706–27.
www.muvs.org
www.verhuetung.info

Korrespondenzadresse:

*Ao. Univ.-Prof. Dr. Christine Kurz
 Abteilung für Endokrinologie und
 Sterilitätsbehandlung
 Universitätsklinik für Frauenheilkunde
 Medizinische Universität Wien
 A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
 E-Mail: christine.kurz@meduniwien.ac.at*

IV. Strudlhof-Symposium: Next GENERation in der Genetik – Quo vadis Pränataldiagnostik?

Zum 4. Mal tagte am 12. April 2013 ein interdisziplinäres Symposium mit Vertretern der Geburtshilfe und Pränataldiagnostik, Genetik, Ethik und Rechtswissenschaften in Wien. Das Thema des diesjährigen „Strudlhof-Symposiums“ lautete „Next GENERation Sequencing – Quo vadis Pränataldiagnostik?“.

In mehreren Impulsreferaten wurden die technischen Grundlagen, der derzeitige Stand der nichtinvasiven Pränataldiagnostik sowie der Stellenwert der Hochdurchsatzsequenzierung in der Aufklärung pädiatrischer Krankheitsbilder und hereditärer Tumorerkrankungen diskutiert. Die Vorträge zeigten, dass die neuen Hochdurchsatztechnologien nicht mehr Zukunftsvisionen darstellen und bereits den Sprung in die klinische Versorgung geschafft haben beziehungsweise kurz davor stehen.

Den Vorträgen folgte eine zweistündige Diskussion. Aufgrund der Brisanz der Thematik war es aber von Anfang an absehbar, dass es keinen Konsens geben wird. Eine allgemeine Einigkeit bestand darin, dass eine Durchsequenzierung des Exoms/Genoms dann sinnvoll und vertretbar sei, wenn unklare postpartale Krankheitsbilder dadurch aufgeklärt werden könnten. Kontroverser stellte sich die Situation für die Pränataldiagnostik dar. Hierbei wurde anfänglich diskutiert, ob ein Mutationspanel

auch für unauffällige Schwangerschaften angeboten werden sollte, wo einerseits der Wissensstand über die Krankheitsbilder und andererseits der Schweregrad der Erkrankung als ausreichend gesichert angesehen werden kann. Dem Mutationspanel wurde die Möglichkeit der invasiven und sogar technisch bereits erfolgreich getesteten nicht-invasiven Durchsequenzierung des Feten gegenübergestellt. Unabhängig von der technischen Aufarbeitung sprachen sich die meisten Ärzte für kontrollierte Bedingungen aus, wo die Sinnhaftigkeit der Untersuchung unter anderem durch die Indikation oder Prognose gerechtfertigt wird. Dem stellte insbesondere die Juristin gegenüber, dass ein durch den Arzt bestimmter Untersuchungskatalog rechtlich nicht vertretbar und haltbar sei. In letzter Konsequenz sei es das alleinige Recht der Schwangeren, den Grund und die Untersuchungsinhalte einer Genomsequenzierung ihres ungeborenen Kindes zu bestimmen. So kontrovers die Standpunkte der Teilnehmer zu dem Thema waren, so gab es zumindest einen Konsens: Die Methoden der Hochdurchsatzgenetik, deren Zeit gekommen ist, kann man nicht verhindern, genauso wenig wie deren technische Weiterentwicklung und klinischen Anwendungsmöglichkeiten. Auch wenn wir kurzfristig gesehen die Informationsflut nur beschränkt verwerten können, so ist doch der zu erwartende Erkenntnisgewinn eine große Chance für die Pränatalmedizin.

Dana Muin

Maximilian Schmid

Berthold Streubel

Peter Husslein

Organisatoren des Symposiums

Klinische Anwendung von Microarrays („Genchips“) in der Pränataldiagnostik

M. Schmid

In den vergangenen Jahren haben sich die Methoden der genetischen Analyse rasant weiterentwickelt. Auch vor der Pränataldiagnostik macht dieser Fortschritt nicht halt. Microarray- („Genchip“-) basierte Verfahren werden auch hier immer häufiger zur genetischen Diagnostik in der klinischen Praxis eingesetzt. Ihre Fähigkeit, submikroskopische Veränderungen im Erbgut zu erkennen, führt zu einer höheren Detektionsrate von Chromosomenaberrationen im Vergleich zur herkömmlichen Karyotypisierung. Die besondere Herausforderung dabei liegt in der Möglichkeit der Aufdeckung genetischer Veränderungen unklarer Bedeutung sowie in der Aufdeckung von Zufallsbefunden, die nicht das eigentliche Ziel der Untersuchung waren. Trotzdem wird erwartet, dass Microarrays die konventionellen zytogenetischen Verfahren in der Pränataldiagnostik in naher Zukunft ablösen.

Hintergrund

Seit den 1970er-Jahren ist die Karyotypisierung, bei der die fetalen Chromosomen nach Behandlung mit Trypsin und dem Farbstoff Giemsa (GTG-Färbung) mikroskopisch untersucht werden, das Standardverfahren in der pränatalen genetischen Diagnostik. Chromosomenaberrationen werden dabei jedoch nur oberhalb einer bestimmten Größe (ca. 4–5 Millionen Basenpaare) erkannt. Viele krankheitsverursachende Veränderungen liegen in ihrer Ausdehnung aber unterhalb dieser Auflösungsgrenze. Solche Mikrodeletionen und Mikroduplikationen sind häufig Ursache für syndromale Erkrankungen, die mit Fehlbildungen und/oder mentaler Retardierung einhergehen können. Die Chromosomen-Microarray-Analyse (CMA), auch molekulare Karyotypisierung genannt, ermöglicht es, solche submikroskopischen Veränderungen zu erkennen.

Methode

Das Prinzip der CMA beruht auf einer Hybridisierung farblich markierter DNA an ein Raster von immobilisierten DNA-Frag-

menten, die bestimmten chromosomalen Regionen im Genom entsprechen. Patienten- und Referenz-DNA werden unterschiedlich markiert und gemeinsam auf den Microarray („Genchip“) hybridisiert. Das Verhältnis der Fluoreszenzintensitäten jeder einzelnen Sonde gibt Aufschluss über die Kopienzahl der entsprechenden DNA-Abschnitte. Abweichungen von der Norm („copy number variations“ [CNVs]) können so erkannt werden. Die Auswertung der Ergebnisse erfolgt mittels einer speziellen Software, die es erlaubt, genaue Angaben über den Zugewinn oder Verlust von Erbmaterial zu machen. Bei der Auswertung und Interpretation der Daten hinsichtlich der klinischen Relevanz spielt die Datenbankenrecherche eine große Rolle. Es entfallen bei der CMA insgesamt viele technische Nachteile der klassischen Karyotypisierung, wie zum Beispiel die Notwendigkeit einer Zellkultur und die sich daraus ergebende Zeitverzögerung von 10–14 Tagen zwischen Probenahme und Ergebnis.

Erfahrungen in der Pädiatrie

In der postnatalen Diagnostik wird die CMA schon seit mehreren Jahren erfolgreich

eingesetzt. Vor allem in der Pädiatrie hat sie die Detektionsrate von Chromosomenaberrationen deutlich verbessert. Daher wird in Kindern mit Entwicklungsverzögerung bzw. geistiger Behinderung unklarer Genese sowie Autismus-Spektrum-Störungen oder multiplen kongenitalen Anomalien der Einsatz der CMA als „First-line“-Diagnostik schon seit einiger Zeit empfohlen [1]. Dabei wurden zusätzliche Detektionsraten zwischen 11 und 15 % beobachtet [2, 3]. Im Vergleich zur postnatalen Anwendung existierten jedoch lange Zeit wenig prospektive Daten im Bereich der pränatalen genetischen Diagnostik.

Anwendung in der Pränataldiagnostik

In rezenten Studien konnte nun auch für die Pränataldiagnostik gezeigt werden, dass mittels CMA die Detektionsrate krankheitsrelevanter Chromosomenaberrationen im Vergleich zu herkömmlichen zytogenetischen Verfahren wesentlich verbessert werden kann. Wegweisend für den Einsatz der CMA in der Pränataldiagnostik ist vor allem eine prospektive Studie, die am Columbia University Medical Center in New York und 28 weiteren US-Zentren über 5 Jahre durchgeführt worden ist. Im Rahmen dieser verblindeten Studie wurden die Ergebnisse von CMA und Karyotypisierung an 4406 Proben aus Amniozentese oder Chorionzottenbiopsie verglichen. Die Schwangeren hatten sich zuvor aufgrund eines erhöhten maternalen Alters (46,6 %), eines auffälligen Ersttrimester-Screenings (18,8 %), Auffälligkeiten im Ultraschall (25,2 %) und anderen Indikationen (9,4 %) für eine pränatale genetische Diagnostik entschieden. Wie Ronald Wapner et al. im *New England Journal of Medicine* berichten, war die CMA in 98,8 % der Fälle technisch erfolgreich [4]. 87,9 % der Proben konnten ohne Gewebekultur, also besonders rasch, analysiert werden. Alle Aneuploidien und unbalancierten Translokationen wurden mittels CMA erkannt. Es konnte darüber hinaus eine höhere Detektionsrate krankheitsrelevanter Chromosomenaberrationen nachgewiesen werden. In Fällen, wo eine Auffälligkeit im Ultraschall vorlag (z. B. Fehlbildungen), wurde eine zusätzliche Detektionsrate von 6 % beschrieben. Bei sonstigen Indikationen (z. B. auffälliges Ersttrimester-Screening) lag die zusätzliche Detektionsrate bei 1,7 %. Dadurch wurden die Ergebnisse vorangegangener Metaanalysen von kleineren, meist

retrospektiven Studien im Wesentlichen bestätigt. Die Italienische Gesellschaft für Humangenetik (SIGU) hat zum Beispiel in ihrem Konsensus-Statement zur CMA bereits 2011 eine zusätzliche Detektionsrate von 6,4 % bei Feten mit Auffälligkeit im Ultraschall aus den bis dato publizierten Studien erhoben [5]. Diese Arbeitsgruppe stellte fest, dass in dieser Population durch die CMA die Detektionsrate klinisch relevanter Chromosomenaberrationen im Vergleich zur herkömmlichen Karyotypisierung von 20 % auf 26,4 % gesteigert werden konnte. Insgesamt scheint sich aus den vorliegenden Daten auch abzuleiten, dass eine CMA umso eher eine zusätzliche Chromosomenaberration aufdeckt, je schwerwiegender die Auffälligkeit im Ultraschall bzw. die Fehlbildung ist. Hier ist auch zu erwähnen, dass außerdem eine erhöhte Nackentransparenz eine Indikation für eine CMA darstellt. Bei einer Nackentransparenz > 3,5 mm (d. h. > 99. Perzentile) wurde eine zusätzliche Detektionsrate klinisch signifikanter Chromosomenaberrationen von bis zu 8,3 % beschrieben [6].

Herausforderungen in der Pränataldiagnostik

Technische Nachteile der CMA wurden in den bis dato publizierten Studien vor allem im Bereich der unzureichenden Diagnose von balancierten Translokationen, niedriggradigen Mosaiken und der Triploidie gefunden. Dass die CMA noch nicht uneingeschränkt als „First-line“-Diagnostik empfohlen wird, hat aber einen anderen Grund. Aufgrund der hohen Auflösung hat die neue Methode das Potenzial, Mikrodeletionen und Mikroduplikationen aufzudecken, deren klinische Bedeutung derzeit nicht klar ist. Diese „variations of uncertain significance“ (VOUS) wurden in der Studie von Wapner et al. im Rahmen einer Zwischenauswertung primär bei 3,4 % aller Untersuchungen gefunden. Nach Abschluss der Studie und Evaluierung durch ein „Clinical Advisory Committee“ fielen jedoch nur noch 1,5 % in diese Kategorie. Dies ist vor allem durch den raschen Zugewinn von klinisch genetischer Information zu erklären. Es konnte also innerhalb der Studiendauer geklärt werden, inwieweit mehr als die Hälfte der initial gefundenen VOUS das Potenzial hat, Fehlbildungen oder schwere Entwicklungsstörungen zu verursachen. Folglich ist davon auszugehen, dass mit wachsender Erfahrung auch dieses diagnostische Di-

lemma immer kleiner wird. Trotzdem ist nicht außer Acht zu lassen, dass die Beratung von Schwangeren bei Vorliegen einer VOUS immer schwierig sein wird. Obwohl der Einsatz von CMA, wie bereits erwähnt, als „First-line“-Diagnostik von den meisten Fachgesellschaften noch nicht empfohlen wird, scheint die Sinnhaftigkeit dieser neuen Methode bei Feten mit Fehlbildungen bzw. Nackentransparenz > 3,5 mm und unauffälligem Karyogramm unumstritten (Abb. 1). Auch bei intrauteriner Wachstumsretardierung und intrauterinem Fruchttod unklarer Ursache sollte eine CMA überlegt werden.

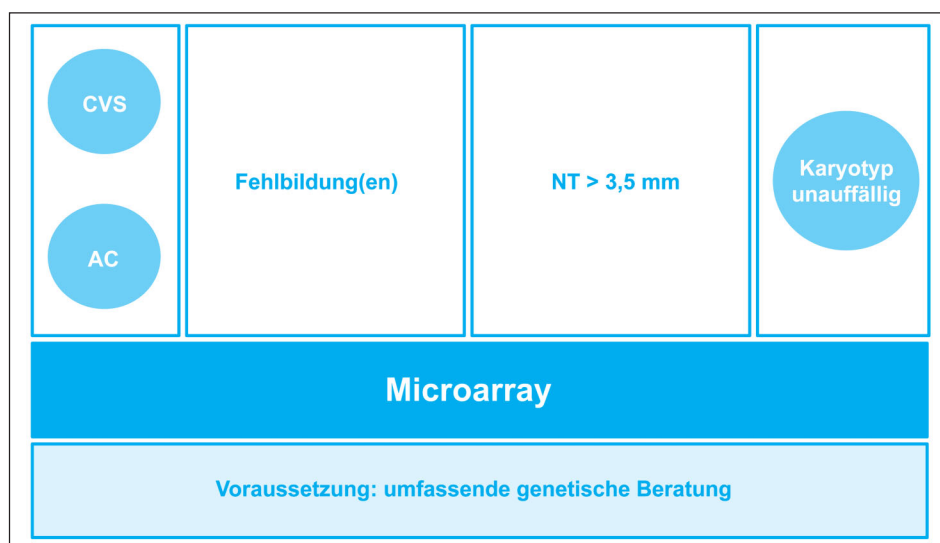
Beratung

Die Möglichkeit der Aufdeckung von VOUS im Rahmen einer CMA unterstreicht vor allem eines: die Wichtigkeit der Einhaltung der gesetzlichen Vorgaben in Bezug auf eine adäquate Beratung vor und nach einer pränatalen genetischen Analyse. An dieser Stelle wird auch auf das Konsensus-Statement „Pränatale genetische Analyse mittels Microarray“ verwiesen, das bereits 2010 in *Speculum* veröffentlicht wurde [7]. Wie dort betont, sollte eine solche Aufklärung durch einen nachweislich geschulten Facharzt für medizinische Genetik oder einen für das Indikationsgebiet zuständigen Facharzt mit Zusatzqualifikation in diesem Bereich erfolgen. Dabei ist insbesondere auf diagnostische Möglichkeiten und Grenzen

der Methode (Auflösung), die Möglichkeit der Generierung von „Zufallsbefunden“ sowie die Möglichkeit der Aufdeckung genetischer Veränderungen unklarer Bedeutung hinzuweisen. Dies ist vor allem auch wichtig, weil in Zukunft die „Barriere“ Amniozentese oder Chorionzottenbiopsie für die Diagnose von Mikrodeletionen und Mikroduplikationen fallen dürfte. Durch die Analyse zellfreier fetaler DNA aus dem mütterlichen Blut können diese schon bald auch ohne Eingriffsrisiko und CMA diagnostiziert werden [8].

Schlussfolgerung

Obwohl die Karyotypisierung seit mehr als 40 Jahren als Goldstandard für die Beurteilung des fetalen Erbgutes gilt, wird diese in naher Zukunft durch die CMA abgelöst werden. „Genchips“ ermöglichen eine völlig neue Dimension in der pränatalen genetischen Diagnostik. In rezenten prospektiven Studien konnte gezeigt werden, dass die Detektionsrate von Chromosomenaberrationen durch den Einsatz der CMA in der Pränataldiagnostik signifikant gesteigert werden kann. Insbesondere bei Feten mit Auffälligkeiten im Ultraschall und normalem Karyotyp wird die Durchführung einer CMA daher empfohlen. Da diese Form der pränatalen genetischen Analyse jedoch auch Veränderungen unsicherer klinischer Signifikanz erkennen kann, ist eine umfassende genetische Beratung unbedingt erforderlich.



1. Empfehlung zur klinischen Anwendung der Chromosomen-Microarray-Analyse in der Pränataldiagnostik. CVS: Chorionzottenbiopsie; AC: Amniozentese; NT: Nackentransparenz.

LITERATUR:

1. Miller DT, Adam MP, Aradhya S, et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *Am J Hum Genet* 2010; 86: 749–64.
2. Friedman JM, Baross A, Delaney AD, et al. Oligonucleotide microarray analysis of genomic imbalance in children with mental retardation. *Am J Hum Genet* 2006; 79: 500–13.
3. Fan YS, Jayakar P, Zhu H, et al. Detection of pathogenic gene copy number variations in patients with mental retardation by genomewide oligonucleotide array comparative genomic hybridization. *Hum Mutat* 2007; 28: 1124–32.
4. Wapner RJ, Martin CL, Levy B, et al. Chromosomal microarray versus karyotyping for prenatal diagnosis. *N Engl J Med* 2012; 367: 2175–84.
5. Novelli A, Grati FR, Ballarati L, et al. Microarray application in prenatal diagnosis: a position statement from the cytogenetics working group of the Italian Society of Human Genetics (SIGU), November 2011. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 39: 384–8.
6. Leung TY, Vogel I, Lau TK, et al. Identification of submicroscopic chromosomal aberrations in fetuses with increased nuchal translucency and apparently normal karyotype. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 38: 314–9.
7. Konsensus-Statement: Pränatale genetische Analyse mittels Microarray. *Speculum* 2010; 28 (3): 16–9.
8. Peters D, Chu T, Yatsenko SA, et al. Noninvasive prenatal diagnosis of a fetal microdeletion syndrome. *N Engl J Med* 2011; 365: 1847–8.

Korrespondenzadresse:

Ass.-Prof. Priv.-Doz.

Dr. Maximilian Schmid

Abteilung für Geburtshilfe und

feto-maternale Medizin

Universitätsklinik für Frauenheilkunde

Medizinische Universität Wien

A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20

E-Mail:

maximilian.schmid@meduniwien.ac.at

Hinweise für Autoren – Richtlinien für die Abfassung von Manuskripten

1. Allgemeines

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

2. Aufbau des Manuskripts

Das Manuskript sollte folgende Teile beinhalten:

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

Zeitschriften:

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

Bücher:

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

- Rechtschreibung: Deutsche Rechtschreibung, nach Duden und Psychrembel.

3. Abbildungen, Tabellen, Filmsequenzen

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

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

4. Einsendung von Manuskripten

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

5. Korrekturfahren

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

6. Autorenexemplare

Der federführende Autor erhält 10 komplette Belegexemplare.

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

Homepage: www.kup.at/speculum

Qlaira® – Ein modernes orales Kontrazeptivum



**Zur Behandlung starker
Menstruationsblutungen
zugelassen.**



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

www.diepille.at



Science For A Better Life

¹ **Qlaira Filmtabletten; Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Packung (28 Filmtabletten) beinhaltet in der folgenden Reihenfolge: 2 dunkelgelbe Tabletten mit 3 mg Estradiolvalerat, 5 mittelrote Tabletten mit 2 mg Estradiolvalerat und 2 mg Dienogest, 17 hellgelbe Tabletten mit 2 mg Estradiolvalerat und 3 mg Dienogest, 2 dunkelrote Tabletten mit 1 mg Estradiolvalerat, 2 weiße Tabletten, die keine Wirkstoffe enthalten. Sonstiger Bestandteil: Lactose (nicht mehr als 50 mg pro Tablette). **Liste der sonstigen Bestandteile:** Wirkstoffhaltige Filmtabletten: Tablettenkern: Lactose-Monohydrat, Maisstärke, vorverkleisterte Maisstärke, Povidon 25 (E1201), Magnesiumstearat (E572), Tablettenüberzug: Hypromellose Typ 2910 (E464), Macrogol 6000, Talkum (E553b), Titandioxid (E 171), Eisenoxid gelb (E 172) und/oder Eisenoxid rot (E172). Wirkstofffreie Filmtabletten sind: Tablettenkern: Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Povidon 25 (E1201), Magnesiumstearat (E572), Tablettenüberzug: Hypromellose Typ 2910 (E464), Talkum (E553b), Titandioxid (E 171). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Gestagene und Estrogene, Sequenzialpräparate, ATC-Code: G03AB. **Anwendungsgebiete:** Orale Kontrazeption. Behandlung von starken Menstruationsblutungen bei Frauen ohne organische Erkrankung, die eine orale Kontrazeption anwenden möchten. **Gegenanzeigen:** Kombinierte orale Kontrazeptiva (KOK) dürfen bei Vorliegen einer der folgenden Erkrankungen nicht angewendet werden. Wenn eine dieser Erkrankungen während der KOK-Anwendung zum ersten Mal auftritt, muss das Arzneimittel sofort abgesetzt werden: Bestehende oder vorausgegangene venöse Thrombosen (tiefe Venenthrombose, Lungenembolie); Bestehende oder vorausgegangene arterielle Thrombosen (z. B. Myokardinfarkt) oder

deren Prodromalstadien (z. B. Angina pectoris und transitorische ischämische Attacke); Bestehender oder vorausgegangener zerebrovaskulärer Insult; Vorliegen eines schwerwiegenden Risikofaktors oder mehrerer Risikofaktoren für eine venöse oder eine arterielle Thrombose: Diabetes mellitus mit Gefäßveränderungen, schwere Hypertonie, schwere Dyslipoproteinämie; Erbliche oder erworbene Prädisposition für venöse oder arterielle Thrombosen wie APC-Resistenz, Antithrombin-III-Mangel, Protein-C-Mangel, Protein-S-Mangel, Hyperhomozysteinämie und Antiphospholipid-Antikörper (Antikardiolipid-Antikörper, Lupus antikoagulans); Bestehende oder vorausgegangene Pankreatitis, wenn diese mit schwerer Hypertriglyceridämie einhergeht; Bestehende oder vorausgegangene schwere Lebererkrankung, solange sich die Leberfunktionswerte nicht normalisiert haben; Bestehende oder vorausgegangene Lebertumoren (benigne oder maligne); Bekannte oder vermutete sexualhormonabhängige maligne Tumoren (z.B. der Genitalorgane oder der Brust); Diagnostisch nicht abgeklärte vaginale Blutungen; Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen in der Anamnese; Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile. **Inhaber der Zulassung:** Bayer Austria Ges.m.b.H., Herbststraße 6-10, 1160 Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. **Stand der Information:** Oktober 2012

1306.0094.L.WMHC.Qlaira

SPAREN: NUR MIT DEN DROSPIRENON-PILLEN IN



BAYER QUALITÄT



Alle 3 Drospirennon-Pillen
zum günstigen Preis

BIS ZU **-38%***
PREISDIFFERENZ
ZU DEN
ORIGINALEN!



150 Years
Science For A Better Life

*Berechnung auf Basis 3x21 Yirala®/Aliane® (Yirala®/Aliane® 3x21 € 31,95 AVPP, Yasmin®/Yasminelle® 3x21 € 43,95 AVPP)
Preisdiffferenz Eloine® zu Yaz® (auf Basis AVPP): 1x28 € 3,90 (31 %), 3x28 € 11,45 (33 %)
Preisdiffferenz Yirala®/Aliane® zu Yasmin®/Yasminelle® (auf Basis AVPP): 1x21 € 3,95 (34 %), 3x21 € 12,00 (38 %)
Yirala®/Aliane®: 1x21 € 11,50 AVPP, 3x21 € 31,95 AVPP
Eloine®: 1x28 € 12,50 AVPP, 3x28 € 34,95 AVPP
(Stand WV Juli 2013)

Yirala/Yasmin 0,03 mg/3 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Tablette enthält 0,030 mg Ethinylestradiol und 3 mg Drospirennon. Sonstiger Bestandteil: Lactose 46 mg. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Tablettenkern: Lactose-Monohydrat, Maisstärke, vorverkleisterte Maisstärke, Povidon K 25, Magnesiumstearat, Tablettenhülle: Hypromellose, Macrogol 6000, Talkum, Titandioxid, Eisenoxid gelb. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Gestagene und Estrogene, fixe Kombinationen. ATC Code: G03AA12. **Anwendungsgebiete:** Orale Kontrazeption. **Gegenanzeigen:** Kombinierte orale Kontrazeptiva (KOK) dürfen nicht bei Vorliegen einer der unten angeführten Zustände angewandt werden. Sollte eine der aufgelisteten Zustände zum ersten Mal während der Einnahme eines KOKs auftreten, muss die Einnahme sofort beendet werden. Bestehende oder vorausgegangene venöse Thrombosen (tiefe Venenthrombose, Lungenembolie). Bestehende oder vorausgegangene arterielle Thrombosen (z.B. Myokardinfarkt) oder Prodromalerscheinungen (z.B. Angina pectoris und transitorische ischämische Attacke). Bestehender oder vorausgegangener zerebrovaskulärer Insult. Vorliegen eines schwerwiegenden Risikofaktors oder multipler Risikofaktoren für eine arterielle Thrombose: Diabetes mellitus mit Gefäßveränderungen, schwere Hypertonie, schwere Fettstoffwechselstörung. Angeborene oder erworbene Prädisposition für venöse oder arterielle Thrombosen wie APC-Resistenz, Antithrombin-III-Mangel, Protein-C-Mangel, Protein-S-Mangel, Hyperhomocysteinämie und Antiphospholipidantikörper (Antikardiolipin-Antikörper, Lupus antikoagulans). Bestehende oder vorausgegangene schwere Lebererkrankung, solange sich die Leberfunktionswerte noch nicht normalisiert haben. Schwere Niereninsuffizienz oder akutes Nierenversagen. Bestehende oder vorausgegangene Lebertumoren (benigne oder maligne). Bekannte oder vermutete maligne durch Sexualhormone beeinflusste Erkrankungen (z.B. der Genitalorgane oder der Brust). Diagnostisch nicht abgeklärte vaginale Blutungen. Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen in der Anamnese. Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile von Yirala/Yasmin-Filmtabletten. **Inhaber der Zulassung:** Bayer Austria Ges.m.b.H., Herbststraße 6-10, 1160 Wien. **Verschreibungs-/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. **Stand der Information:** März 2013

Aliane/Yasminelle 0,02 mg/3 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Tablette enthält 0,020 mg Ethinylestradiol (als Betadex Clathrat) und 3 mg Drospirennon. Sonstiger Bestandteil: 46 mg Lactose. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Tablettenkern: Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Magnesiumstearat, Tablettenhülle: Hypromellose, Talkum, Titandioxid, Eisenoxid rot. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Gestagene und Estrogene, fixe Kombinationen. ATC Code: G03AA12. **Anwendungsgebiete:** Orale Kontrazeption. **Gegenanzeigen:** Kombinierte orale Kontrazeptiva (KOK) dürfen nicht bei Vorliegen einer der unten angeführten Bedingungen angewandt werden. Sollte eine der aufgelisteten Bedingungen zum ersten Mal während der Einnahme eines KOKs auftreten, muss die Einnahme sofort beendet werden. Bestehende oder vorausgegangene venöse Thrombosen (tiefe Venenthrombose, Lungenembolie). Bestehende oder vorausgegangene arterielle Thrombosen (z.B. Myokardinfarkt) oder Prodromalerscheinungen (z.B. Angina pectoris und transitorische ischämische Attacke). Bestehendes oder vorausgegangenes zerebrovaskuläres Ereignis; Vorliegen eines schwerwiegenden Risikofaktors oder multipler Risikofaktoren für eine arterielle Thrombose: Diabetes mellitus mit Gefäßveränderungen; schwere Hypertonie; schwere Fettstoffwechselstörung; angeborene oder erworbene Prädisposition für venöse oder arterielle Thrombosen wie APC-Resistenz, Antithrombin-III-Mangel, Protein-C-Mangel, Protein-S-Mangel, Hyperhomocysteinämie und Antiphospholipidantikörper (Antikardiolipin-Antikörper, Lupus antikoagulans). Bestehende oder vorausgegangene schwere Lebererkrankung, solange sich die Leberfunktionswerte noch nicht normalisiert haben; schwere Niereninsuffizienz oder akutes Nierenversagen; Bestehende oder vorausgegangene Lebertumoren (benigne oder maligne); bekannte oder vermutete maligne durch Geschlechtshormone beeinflusste Erkrankungen (z.B. der Genitalorgane oder der Brust); diagnostisch nicht abgeklärte vaginale Blutungen; Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen in der Anamnese; Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile von Aliane/Yasminelle-Filmtabletten. **Inhaber der Zulassung:** Bayer Austria Ges.m.b.H., Herbststraße 6-10, 1160 Wien. **Verschreibungs-/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. **Stand der Information:** März 2013

Eloine/Yaz 0,02 mg/3 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Filmtablette enthält 0,020 mg Ethinylestradiol (als Betadex Clathrat) und 3 mg Drospirennon. Sonstiger Bestandteil: 46 mg Lactose. 4 weiße (unwirksame) Placebo-Filmtabletten: Die Tabletten enthalten keinen Wirkstoff. Sonstiger Bestandteil: 50 mg Lactose. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Wirkstoffhaltige Filmtabletten (hellrosa): Tablettenkern: Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Magnesiumstearat, Tablettenfilmbügel: Hypromellose, Talkum, Titandioxid, Eisenoxid, rot. Placebo-Filmtabletten (weiß): Tablettenkern: Lactose-Monohydrat, Povidon K25, Maisstärke, Magnesiumstearat, Tablettenfilmbügel: Hypromellose, Talkum, Titandioxid. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Gestagene und Estrogene, fixe Kombinationen. ATC Code: G03AA12. **Anwendungsgebiete:** Orale Kontrazeption. **Gegenanzeigen:** Kombinierte orale Kontrazeptiva (KOK) dürfen bei Vorliegen einer der folgenden Erkrankungen nicht angewandt werden. Sollte eine dieser Erkrankungen zum ersten Mal während der KOK-Anwendung auftreten, muss die Einnahme sofort beendet werden. Bestehende oder vorausgegangene venöse Thrombosen (tiefe Venenthrombose, Lungenembolie). Bestehende oder vorausgegangene arterielle Thrombosen (z.B. Myokardinfarkt) oder Prodromalerscheinungen (z.B. Angina pectoris und transitorische ischämische Attacke). Bestehender oder vorausgegangener zerebrovaskulärer Insult; Vorliegen eines schwerwiegenden Risikofaktors oder multipler Risikofaktoren für eine arterielle Thrombose: Diabetes mellitus mit Gefäßveränderungen; Schwere Hypertonie; Schwere Fettstoffwechselstörung. Angeborene oder erworbene Prädisposition für venöse oder arterielle Thrombosen wie APC-Resistenz, Antithrombin-III-Mangel, Protein-C-Mangel, Protein-S-Mangel, Hyperhomocysteinämie und Antiphospholipid-Antikörper (Antikardiolipin-Antikörper, Lupus antikoagulans). Bestehende oder vorausgegangene schwere Lebererkrankung, solange sich die Leberfunktionswerte noch nicht normalisiert haben; Schwere Niereninsuffizienz oder akutes Nierenversagen; Bestehende oder vorausgegangene Lebertumoren (benigne oder maligne); Bekannte oder vermutete maligne durch Geschlechtshormone beeinflusste Erkrankungen (z.B. der Genitalorgane oder der Brust); diagnostisch nicht abgeklärte vaginale Blutungen; Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen in der Anamnese; Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile von Eloine/Yaz-Filmtabletten. **Inhaber der Zulassung:** Bayer Austria Ges.m.b.H., Herbststraße 6-10, 1160 Wien. **Verschreibungs-/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. **Stand der Information:** März 2013