

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



**Editorial: Implikationen
aus der neuen Arbeitszeitgesetzgebung**

Ist Entschleunigung möglich?

Morcellement-Risiko

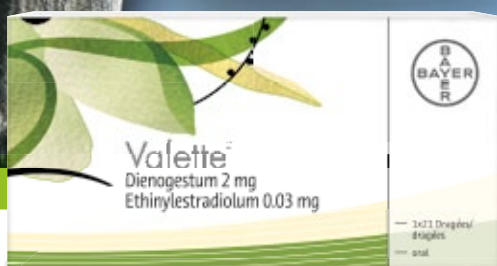
Jodsubstitution in der Schwangerschaft

Oxidativer Stress und Reproduktion

Bayer HealthCare-News
Neu und bewährt: Valette®
Actualités de Bayer HealthCare
Une nouveauté qui a fait
ses preuves: Valette®



AMOUR ET CONFIANCE
VONT DE PAIR. CONTRACEPTION ET BONNE
TOLÉRANCE ÉGALEMENT.



Nouveau: Valette®. Une bonne expérience dès le début.^{1,2}

- Contraception très fiable¹
- Effet anti-androgénique^{1,3}
- Diminution de la dysménorrhée^{1,4}



Références: 1. Information professionnelle de Valette®, mise à jour mars 2014, Swissmedic (Institut suisse des produits thérapeutiques), www.swissmedicinfo.ch. 2. Klipping C, et al. Ovulation-Inhibiting Effects of Dienogest in a Randomized, Dose-Controlled Pharmacodynamic Trial of Healthy Women. *Journal of Clinical Pharmacology* 2012;52:1704-1713. 3. Palombo-Kinne E, et al. Efficacy of a combined oral contraceptive containing 0.03 mg ethinylestradiol/2 mg dienogest for the treatment of papulopustular acne in comparison with placebo and 0.035 mg ethinylestradiol/2 mg cyproteron acetate. *Contraception* 2009; 79:282-298. 4. Vovk I, et al. Titel (cyrill.). *Women Health* (cyrill.) 2003; (13):58-61.

Information professionnelle abrégée de Valette®: C: Dragée à 2 mg de dienogest (DNG) + 0,03 mg d'éthinylestradiol. Excipients: excipients pro compressa obducto. I: Contraception orale (CO). P: 1 dragée par jour durant 21 jours consécutifs, puis pause de 7 jours sans prise. CI: Événements thromboemboliques artériels/veineux (TEA/TEV), y compris stades préliminaires; facteurs de risque sévères/multiples de thromboses veineuses/artérielles; migraine avec symptômes neurologiques focaux; diabète avec altérations vasculaires; maladie hépatique grave avec paramètres anormaux de la fonction hépatique; tumeur hépatique bénigne/maligne; atteintes malignes dépendantes des hormones stéroïdiennes sexuelles; hémorragies vaginales non expliquées; grossesse; hypersensibilité à l'un des composants. Pr: Voir les informations importantes de sécurité ci-dessous. IA: Les IA entre les CHC et d'autres médicaments peuvent provoquer des métrorragies et/ou compromettre l'efficacité contraceptive. Les inducteurs du CYP3A4 (p.ex. phénytoïne, barbituriques, primidone, carbamazépine, rifampicine), inhibiteurs de protéase du VIH (p.ex. ritonavir), inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (p.ex. névirapine), préparations à base de millepertuis (*Hypericum*) et antibiothérapies prolongées (>10 jours) peuvent compromettre l'efficacité contraceptive. Les effets pharmacologiques d'antidépresseurs, d'antidiabétiques, d'antipaludéens, de benzodiazépines, de β -bloquants, de corticostéroïdes, d'anticoagulants oraux, de la ciclosporine, de la lamotrigine et de la théophylline peuvent être influencés. G/A: Grossesse CI. Ne pas utiliser pendant l'allaitement. Et: Fréquents: céphalées, douleurs mammaires; Et occasionnels et rares: consulter l'information professionnelle. Pr: 1x21, 3x21, 6x21. Liste B. Mise à jour de l'information: mars 2014. Consulter l'information professionnelle sur www.swissmedicinfo.ch pour de plus amples informations. Bayer (Suisse) AG, Grubenstrasse 6, 8045 Zürich. www.infoscontraception.ch.

Informations de sécurité importantes concernant Valette®: Pr: Avant l'instauration/reprise du traitement par un contraceptif hormonal combiné (CHC), puis tous les 6 à 12 mois au cours du traitement, il faut procéder à une anamnèse personnelle et familiale minutieuse et à un examen médical approfondi en tenant compte des CI + Pr. Des études épidémiologiques indiquent que les femmes sous CHC ont un risque accru de TEV/TEA. Le risque de TEV est le plus élevé durant la 1^{re} année d'utilisation (aussi bien lors de la première utilisation d'un CHC que lors de l'utilisation répétée d'un CHC). La TEV a une issue fatale dans 1-2% des cas. Les données disponibles concernant les préparations contenant du DNG ne sont pas suffisantes pour estimer leur risque de TEV par rapport à d'autres CHC. Symptômes/facteurs de risques: voir l'information professionnelle. Quelques études épidémiologiques indiquent un risque accru de cancer du col de l'utérus lors d'une utilisation prolongée de CHC. Le risque relatif (RR) de diagnostiquer un carcinome mammaire chez les femmes prenant un CHC était faiblement augmenté (RR = 1,24). **Motifs imposant l'arrêt immédiat:** 1^{er} apparition/exacerbation de maux de tête de type migraineux/d'intensité inhabituelle; troubles visuels, auditifs ou de l'élocution ou autres troubles de la perception apparaissant soudainement; premiers signes d'événements thromboemboliques; 4 semaines au moins avant une intervention chirurgicale programmée et pendant une immobilisation; augmentation significative de la pression artérielle (lors de mesures répétées); apparition d'un ictère, d'une hépatite ou d'un prurit généralisé; fortes douleurs épigastriques ou hépatomégalie; grossesse existante ou présumée. L.CH.WHC.11.2014.0708-DE/FR

Valette®

P. Husslein

Editorial: „Versteckte“ Implikationen/Konsequenzen aus der neuen Arbeitszeitgesetzgebung	Seite 4
---	---------

A. Jelen

Gastkommentar: Zeit – Entschleunigung ist angesagt.....	Seite 7
---	---------

S. Rimbach

Morcellement-Risiko durch Zell-Dissemination im Rahmen der laparoskopischen Myomektomie und Hysterektomie.....	Seite 9
---	---------

J. Marschalek, A. Gessl

Jodsubstitution in der Schwangerschaft	Seite 15
--	----------

J. Ott

Die Rolle des oxidativen Stresses in der weiblichen Reproduktion.....	Seite 17
---	----------

RUBRIKEN**Bayer HealthCare-News/Actualités de Bayer HealthCare**

Neu und bewährt: Valette®	Seite 19
---------------------------------	----------

Une nouveauté qui a fait ses preuves: Valette®	Seite 23
--	----------

Hinweise für Autoren	Seite 27
-----------------------------------	----------

Titelbild: Kinga Chalubinski

„Nach dem Sturm“, Mischtechnik auf Holz, 60 × 60

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: Faidrucker GmbH, A-3002 Purkersdorf, Wintergasse 52
Erscheinung: 4× jährlich
Abonnementwünsche und Adressenänderungen:
Schweiz: Bayer (Schweiz) AG, Bayer Schering Pharma, Woman's Healthcare, Grubenstrasse 6,
CH-8045 Zürich, Fax 044/465 83 99
Österreich: Krause & Pachernegg GmbH, A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10, Fax 02231/61 258-10

Besonderer Hinweis: Namentlich gezeichnete Artikel, Leserbriefe, sonstige Beiträge und die darin enthaltenen Therapieangaben sind die wissenschaftliche und/oder persönliche Meinung des Verfassers und müssen daher nicht mit der Meinung der Redaktion 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.
Zur leichteren Lesbarkeit der Beiträge wird bei Personenbezeichnungen in der Regel die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils weibliche und männliche Personen gemeint.

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

„Versteckte“ Implikationen/ Konsequenzen aus der neuen Arbeitszeitgesetzgebung

P. Husslein

Bis vor Kurzem war die Ausgangssituation in etwa die folgende: Ärzte hatten ein niedriges Grundgehalt, kamen aber durch eine hohe wöchentliche Arbeitszeit auf ein halbwegs vernünftiges Einkommen. Daraus ergaben sich manchmal sehr lange und zuweilen auch anstrengende Arbeitszeiten (gelegentlich sogar über 72 Stunden in einem Stück – freitagmorgens bis Montag früher Nachmittag), was heute zweifelsohne als eine inakzeptable Belastung eingestuft würde.

Diese Arbeitsorganisation führte aber unter anderem durch seltenere Übergaben zu einer relativ kontinuierlichen Betreuung und für die Aus- und Weiterbildung war das „alte System“ durchaus vorteilhaft: An einer Universitätsklinik war die gesamte Anwesenheit im Spital auch nicht ausschließlich der Patientenbetreuung gewidmet, sondern je nach Interesse konnte man sich auch der Lehre, der eigenen Weiterbildung und der jüngerer Kollegen, aber auch der Forschung widmen – und durchgehend hat man in Wahrheit ohnehin nahezu nie gearbeitet.

Trotzdem ist es unbestritten, dass es eine Verbesserung der Arbeitsbedingungen für Ärzte und dadurch auch für die Patienten darstellt, wenn es jetzt zu einer zeitgemäßen Regelung kommt.

Im Kontext dieser Diskussion muss immer wieder darauf hingewiesen werden, dass die entsprechende EU-Vorgabe seit 2003 bekannt ist, die österreichische Politik es aber bis November 2014 verabsäumt hat, entsprechend zu reagieren. Offenbar erst nach Androhung von Sanktionen wurde dann – überstürzt – ein Gesetz beschlossen, das seit Beginn dieses Jahres in Kraft

ist. Da darf man sich nicht wundern, dass sich die Umsetzung des Gesetzes an allen Ecken und Enden spießt ...

Im Vordergrund der derzeitigen Diskussion – vor allem in jenen Bundesländern, die bis zu Beginn dieses Jahres nichts an Vorbereitungsarbeit geleistet haben, und dazu gehört bedauerlicherweise Wien – steht naturgemäß und zurecht die Erhöhung des Grundeinkommens der Ärzte, weil es ja niemandes Interesse sein kann, wenn wichtige Leistungsträger für eine Gesellschaft durch den schlagartigen Wegfall rund eines Drittels ihres Einkommens demotiviert werden und in der Folge davon beispielsweise bessere Angebote im Ausland annehmen.

Warum es unserer Interessensvertretung nicht schon in der Vergangenheit gelungen ist, die Frage aufzuwerfen, warum Ärzte statt 40 bzw. 48 Stunden, wie alle anderen Berufsgruppen, über 60 und zum Teil über 70 Stunden arbeiten mussten, um ein vernünftiges Einkommen zu erzielen, stellt für den Unterzeichner dieses Editorials eines der Mysterien dieser Diskussion dar.

Die unausweichliche Erhöhung des Grundeinkommens der Ärzte hat aber zahlreiche Implikationen, die entweder nicht bedacht oder bewusst in der aktuellen Diskussion um die Gehaltserhöhung verschwiegen werden.

Da lasse ich einmal beiseite, dass auch für andere Berufsgruppen im Gesundheitswesen eine ähnliche Ausgangssituation zutrifft: niedriges Grundeinkommen und Aufbesserung desselben durch Nachtdienste – auch für die Pflege, für Hebammen und auch für andere Berufsgruppen im Gesundheitsbereich ist es schwer zu akzeptieren,

wenn bei immer aufwendigerer/anstrengenderer Tätigkeit – wiewohl geringerer Stundenbelastung – am Ende des Monats weniger Geld im „Börsel“ vorgefunden wird.

Bleiben wir aber bei ganz allgemeinen Implikationen für die Gesundheitsorganisation: Wenn gleich viele Ärzte in Zukunft nur mehr kürzer arbeiten dürfen, wird es bei gleichbleibender Anzahl von Patienten (und in Wirklichkeit wird schon aufgrund der Alterung der Bevölkerung und der Zunahme der medizinischen Möglichkeiten die Anzahl der nachgefragten medizinischen Leistungen zu- und nicht abnehmen) notwendig sein, mehr Ärzte einzustellen.

Dabei entstehen aber 2 Probleme: Weder die Spitalsträger noch die Sozialversicherung haben das Geld, mehr Ärzte anzustellen, aber selbst wenn sie es hätten – es gibt diese Ärzte einfach nicht am Markt. Daher wird der Reduktion der Arbeitszeit unausweichlich eine radikale Veränderung der Organisationsstruktur – vor allem in den Spitälern – folgen müssen:

- Ärzte werden nur mehr das machen, wofür man Ärzte braucht; die so genannte „mitverantwortliche Tätigkeit“ ist die erste – sinnvolle – Antwort auf diese neue Herausforderung.
- Dokumentationsassistenten werden die notwendige, aber immer zeitaufwendigere Dokumentation übernehmen müssen.
- Diverse Hilfsdienste werden die überlasteten und für einfachere Tätigkeiten überqualifizierten Pflegekräfte entlasten müssen.

Das wird aber nicht reichen; es wird außerdem notwendig sein, dass

- Spitäler nicht nur halbtags, sondern nahezu ganztags – und weitgehend auch am Wochenende – im Vollbetrieb laufen, was zwingend nach sich zieht, dass es über einen generellen Gesundheitsplan zur Schließung bzw. Umorientierung von für die medizinische Versorgung nicht notwendigen kleineren Spitälern kommen wird. Damit wird eine lange Forderung der Qualitätssicherung über eine Ressourcenverknappung – endlich – erfüllt werden.
- Es wird aber auch zur Hinterfragung zahlreicher, derzeit unüberlegt angebotener Leistungen kommen müssen, die ausschließlich deswegen angeboten werden, weil sie nachgefragt werden, ohne dass es dafür eine Evidenz gibt, dass sie medizi-

nisch begründbar, geschweige denn ökonomisch vertretbar sind.

- Und es wird dazu kommen, dass man ernsthaft darüber nachdenkt, welche Leistungen – sofern sie sinnvoll sind – von welcher medizinischen Einrichtung erbracht werden sollen.

All das sind unbestritten konstruktive Veränderungen, diese werden sich aber in der Umsetzung – auch was die Akzeptanz bei den betroffenen Ärzten anbelangt –, vor allem aber auch in der Vermittlung an die Bevölkerung als schwierig erweisen.

Aber es wird noch andere Implikationen geben.

Wenn man früher – vereinfacht dargestellt – 6 Jahre zwischen 60 und 70 Stunden pro Woche gearbeitet hat (und daher diese Zeit für die Ausbildung zur Verfügung hatte) und jetzt irgendwann einmal nur mehr 48 Stunden pro Woche arbeiten darf, dann wird das nicht ohne Konsequenzen für die Ausbildung bleiben.

Hier liegt die Hoffnung zum Teil in der oben beschriebenen Konzentration der ärztlichen Tätigkeit auf tatsächliche ärztliche Agenden; ob das genug sein wird, wird man sehen. Aus der Sicht des Autors wird das nicht ausreichen, sondern es wird in den meisten Fächern eine Subspezialisierung unausweichlich sein.

Für das Fach Frauenheilkunde kann man das mit einem lachenden, aber auch mit einem weinenden Auge betrachten: Einerseits wird die Qualität der angebotenen Leistungen durch die Spezialisierung zunehmen, andererseits war und ist ein Teil der Attraktivität des Faches Frauenheilkunde die Möglichkeit, Frauen von der Geschlechtsreife bis ins hohe Alter zu begleiten und gleichsam der „spezialisierte Hausarzt der Frau“ zu sein.

Die Zukunft wird zeigen, ob und wie man die unausweichliche Spezialisierung mit einer umfassenden Betreuung verbinden kann.

Nicht alle Frauenärzte werden in Zukunft alles anbieten können – das ist ja jetzt schon weitgehend nicht mehr möglich. Ja sogar ein Auseinanderdriften von Gynäkologie, Geburtshilfe und Endokrinologie wird – leider – wahrscheinlich nicht aufzuhalten sein.

In der Geburtshilfe selbst werden z. B. bestimmte Techniken über kurz oder lang verschwinden: Die vaginale Entwicklung von Beckenendlage ist schon fast verschwunden. Sie ist aufgrund der seltenen Konstellationen, in denen es dafür eine Indikation gibt, und der geringen Bereitschaft der Schwangeren, sich auf eine vaginale Beckenendlagenentwicklung einzulassen, schon heute so selten geworden, dass eine diesbezügliche Ausbildung nicht mehr möglich ist. Dasselbe droht der vaginalen Entbindung von Zwillingen ebenso wie der vaginal-operativen Geburtsbeendigung mittels Forceps.

Ich persönlich erachte das als keinen Verlust; es gibt eine Fülle anderer – spannender – Themen, mit denen es sich auseinanderzusetzen lohnt, wie z. B. eine umfassende genetische präkonzeptionelle Beratung, um nur eine herausragende Herausforderung der nächsten Zeit zu nennen.

Als „Geburtshelfer mit Leib und Seele“ fürchte ich, dass durch die neue Strukturierung des Gesundheitswesens eine Unterscheidung zwischen Schwangerschaft

und Geburt mit niedrigem Risiko und Risikoschwangerschaften unausweichlich sein wird. Es wäre schade, wenn wir Geburtshelfer uns nur mehr mit Risikoschwangerschaften befassen würden. Dafür müssen wir aber die neuen Herausforderungen erkennen und darauf vorausschauend reagieren. Und ein wenig Zeit wird uns bleiben, denn so rasch werden die oben beschriebenen radikalen Veränderungen nicht umzusetzen sein. *„Wer aber zu spät kommt, den bestraft das Leben“* (Gorbatschow) – schauen wir, dass wir nicht denselben Fehler machen wie unsere Gesundheitspolitiker!



o. Univ.-Prof. Dr. Peter Husslein

Vorstand der Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Wien

Gastkommentar

Zeit – Entschleunigung ist angesagt

A. Jelen

Übermüdet, überarbeitet und unausgeruht

„Wir werden mehr Zeit haben!“ Dies verkündete der bekannte Journalist Ernest Havemann am 21. Februar 1964 im *Life*-Magazin. Er sprach von einer „Beschleunigung der Technik“ und nannte unter anderem die Beispiele einer Waschmaschine mit einem Spülprogramm von 50 Minuten anstatt 2 Stunden und er sprach vom Fax, das so viel schneller war als ein Brief! Die Logik aus dem Ganzen sprach für sich: Wir werden mehr Zeit haben. Wie recht er doch hatte!

Doch die heutige Gesellschaft ist der Beweis dafür, dass die Logik sich hier nicht durchgesetzt hat. Meine Damen und Herren, was ist geschehen?

Wir sind eine Gesellschaft übermüdeten, überarbeiteten und unausgeruhten Menschen. Wir hetzen, wir eilen, wir versuchen, so viel wie möglich in unseren Tag reinzupacken. Und was daraus rauskommt: Wir fühlen uns einsam, traurig, unzufrieden. Wenn wir die Zahlen von Burnout-Erkrankten anschauen, so wissen wir, dass wir hier von Kosten in Milliardenhöhe sprechen und vor allem: von vielen Menschen, denen es nicht gut geht.

Die Zeitexperten der heutigen Zeit (unter anderem Hartmut Rosa) sprechen von einer Zeitkrise. Diese besteht aus der technischen Beschleunigung, der Beschleunigung des sozialen Wandels und der Beschleunigung des Lebenstempos. Das heißt, dass es nicht ein individuelles, sondern ein gesamt-gesellschaftliches Problem ist! Sind Sie beruhigt, dass es sich hier nicht um Ihr individuelles Problem handelt? Ruhen Sie sich nicht zu lange darauf aus, denn wie bei allen großen gesamt-gesellschaftlichen Problemen geht es darum, dass die Veränderung im Kleinen anfängt, also bei Ihnen selbst.

Müssen Sie wirklich?

Wie könnte dies gehen? Hier ein Grundsatz: Hinterfragen Sie die Dinge, die in Ihrem Leben sind oder die Sie täglich begleiten. Schauen Sie Ihren Alltag mal gründlich an. Falls Sie wollen, hilft ein Tagesprotokoll – alle 30 Minuten schreiben Sie auf, was Sie getan haben. Am Ende des Tages analysieren Sie diese Liste. Sie werden einige Zeitdiebe finden. Eliminieren oder reduzieren Sie diese!

Fragen, die Sie sich stellen könnten:

- Muss ich dies wirklich tun?
- Brauche ich dies wirklich?
- Tut mir dies gut?
- Was wäre, wenn ich es nicht mehr tue?
- Wie könnte es anders gehen?

Zu Ihrer Info: Die meisten Zeitdiebe sind immer dieselben, hier eine kleine Liste davon: E-Mail, Telefon, Unordnung, Störungen, Sitzungen, Perfektionismus, Optimierungszwang, nicht delegieren/abgeben können, keine Struktur, Demotivation etc.

Vom Herzen lernen

Beobachten Sie Ihr Herz: Es spannt sich an und es entspannt sich. Anspannung, Entspannung. Anspannung, Entspannung. Unser Herz könnte gar nicht funktionieren, wenn es nur in einem Modus wäre. Zum Überleben braucht es also beides: Entspannung und Anspannung.

Bei einem Spitzensportler ist es dasselbe: Jeder Spitzensportler legt akribisch großen Wert auf die Ruhephase. Unser Körper braucht nach einer großen Anstrengung unbedingt Erholung.

Warum tun wir nicht dasselbe für unser Gehirn? Dieses rattert und rattert und viel zu wenig gönnen wir unserem Gehirn eine

Pause. Denken Sie an die beiden oben genannten Beispiele und versuchen Sie, dies auch für Ihr Gehirn einzuführen. Machen Sie eine Denkpause (z. B. mit Meditationen oder leben Sie die Muße).

Was braucht Zeit?

Vieles braucht Zeit, doch in dieser schnell eilenden Struktur muss immer alles schneller gehen. Doch geben Sie sich wieder mal vermehrt Zeit, wenn es um folgende Themen geht: Lösungen finden, Entscheidungen treffen, gute Ideen entdecken, tiefe Konzentration erleben, die Muße und vor allem eins: Sie und Ihre Gesundheit. Was geschieht, wenn Sie diesen Themen mehr Zeit geben? Testen Sie es aus!

Entschleunigen Sie ...

... indem Sie Rituale einführen. Mein Morgenritual ist: Ich trinke einen Tee auf dem Balkon/an einem ruhigen Plätzchen, danach mache ich ein paar Yoga-Übungen, um den Körper in die Gänge zu bekommen, dies schließe ich mit „Gedanken-für-den-Tag“ ab und dann geht's unter die Dusche. Alleine dieses Morgenritual gibt mir ein richtig gutes Gefühl für den Tag. Am Ende des Tages gehe ich gerne mit meinen Liebsten eine Runde spazieren, um den Arbeitstag abzuschließen.

Kleine Tee-Pausen sind auch schöne Rituale, um die innere Ruhe für den äußeren Stress zu bewahren.

Gewinnen Sie mehr Zeit ...

... indem Sie sich nicht mehr verzetteln. Wenn Sie was tun, dann tun Sie es. Mein Mann sagt es so einfach: „*Si je mange, je mange.*“ (Wenn ich esse, dann esse ich.)

Tun Sie die Dinge bewusst und achtsam. Das heißt: Bleiben Sie mit allen Sinnen bei dem, was Sie tun. Sie können Achtsamkeit und Bewusstsein üben. Hier eine kurze Anleitung:

Setzen Sie sich hin und betrachten Sie das von Ihnen ausgewählte Objekt ganz genau. In der Natur gibt es etliche Dinge, die

man betrachten könnte: eine Blume, einen Baumstamm, einen Berg, einen Stein. Ebenso in einem Museum ist dies sehr gut machbar; betrachten Sie ein Bild intensiv und über längere Zeit. Achten Sie darauf, wie Ihre Sinne reagieren: Was sehe ich? Was spüre ich? Was höre ich? Was rieche ich?

Denn je achtsamer und bewusster wir leben, umso weniger haben wir das Gefühl, dass die Zeit davonrennt. Ein tolles Werkzeug, um die Zeit zu „verlangsamen“ und um das Konzentrationsvermögen zu stärken!

Gewinnen Sie mehr Zeit ...

... indem Sie Unerwartetes tun. Das sind immer die Geschichten, die tief haften bleiben. Es hat mit dem Durchbruch der Routine zu tun und dies gibt meistens ein sehr gutes Gefühl. Gehen Sie unerwartet in die Oper, in ein Konzert, ins Kino, mit Freunden gut essen, mit dem Liebsten in ein Spa oder was immer Ihnen in den Sinn kommt.

Gewinnen Sie mehr Zeit ...

... indem Sie die Muße wieder kultivieren. Doch was heißt Muße eigentlich? Das Wort wurde schon bei den alten Griechen eingesetzt und hieß: „das Freisein von Staatsgeschäften und ökonomischen Tätigkeiten“. Heute bezeichnet man die Muße mit der Zeit, die eine Person nach eigenem Wunsch nutzen kann. Es ist nicht Freizeit, denn die heutige Freizeit wird ja meist auch verplant, weil wir eben auch diese „leere Zeit“ fürchten. Es ist viel eher Freiheit. Die Muße ist eine Zeit, die mit Ruhe gefüllt ist. Es ist Zeit, die aber auch die kreativen Seiten wecken kann. Wer die Muße pflegt, verlangsamt seinen Lebensrhythmus. Ein Geschenk für den Alltag, um mehr Zeit zu haben.

Nun wünsche ich Ihnen viel Spaß beim „Erleben Ihres Lebens“.

Korrespondenzadresse:

Anna Jelen
Jelen Seminare GmbH
Postfach 109
CH-7050 Arosa
E-Mail: jelen@jelenseminare.ch

Morcellement-Risiko durch Zell-Dissemination im Rahmen der laparoskopischen Myomektomie und Hysterektomie

S. Rimbach

Hintergrund

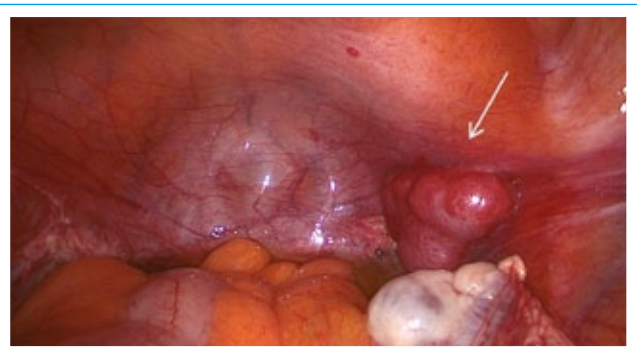
Endoskopische Verfahren haben wesentlich dazu beigetragen, die Invasivität der operativen Therapie beim symptomatischen Uterus myomatosus erfolgreich zu reduzieren. Dies gilt im Vergleich zur offenen abdominalen Operationstechnik, untermauert durch aktuelle Cochrane-Analysen, sowohl für die organerhaltende Myomenukleation als auch für die Organentfernung durch Hysterektomie. Integraler Bestandteil der laparoskopischen Operationen ist dabei das Morcellieren des entfernten Gewebes, um dasselbe aus der Bauchhöhle zu bergen, ohne das minimalinvasive Konzept zugunsten einer Bergelaparotomie oder -kolpotomie aufzugeben. Dies betrifft selbstredend enukleierte Myome oder den suprazervikal abgesetzten Uterus, aber auch Uteri bei der totalen laparoskopischen Hysterektomie, die zu groß sind, um als Ganzes transvaginal geborgen zu werden. Auch bei der klas-

sischen vaginalen Hysterektomietechnik ist das Morcellement beim größeren Uterus myomatosus etabliert, erfolgt hier in der Regel aber manuell mit dem Messer, während für die Laparoskopie bereits 1993 elektrisch betriebene Morcellatoren eingeführt wurden.

Die Zerteilung von Gewebe, wie sie beim Morcellieren erfolgt, birgt aber prinzipiell die Gefahr einer Streuung entsprechender Zellen. Tatsächlich sind nach laparoskopischem Morcellement von Myomen oder einer Adenomyosis uteri so genannte „parasitäre“ Myome (Abb. 1) und disseminierte Adenomyosen beschrieben, deren Entstehung mit einer Verschleppung von Gewebeteilen oder Zellen im Sinne einer peritonealen Aussaat erklärt wird. Besonders dramatisch ist die Situation, wenn es sich beim morcellierten Gewebe nur vermeintlich um ein benignes Myom handelt, welches aber histologisch im Nachhinein als Sarkom er-



1. So genanntes „parasitäres“ Myom im Bereich des Blasendach-Peritoneums nach vorangegangener laparoskopischer Myomenukleation mit Morcellement.



2. Sarkomrezidiv (Pfeil) nach vorangegangener Morcellement bei vermeintlichem Uterus myomatosus.

kannt wird. In dieser Situation kann es zu einer Disseminierung der malignen Erkrankung kommen (Abb. 2), wahrscheinlich verbunden mit der Konsequenz einer Verschlechterung der Prognose im Erkrankungsverlauf.

Aktuelle Diskussion

Nicht zuletzt ausgelöst von der Petition einer prominenten Patientin, die sich wegen eines vermeintlichen Uterus myomatosus einer laparoskopischen Hysterektomie mit Morcellierung des Uterus unterzogen hatte und bei der sich dann statt der erwarteten benignen Erkrankung ein Leiomyosarkom fand, hat sich die amerikanische Zulassungsbehörde FDA mit dieser Problematik befasst und erstmals im April 2014 eine Warnung vor der Verwendung von Morcellatoren im Zusammenhang mit einer laparoskopischen Myomektomie oder Hysterektomie ausgesprochen. Diese Warnung hat die FDA im November noch einmal intensiviert.

Als erster Hersteller hat daraufhin Johnson & Johnson seinen Morcellator vom Markt genommen und weitere Hersteller sehen sich mit Klagen betroffener Patientinnen konfrontiert.

Angestoßen durch die FDA-Warnung, und vor dem Hintergrund der potenziell desaströsen Konsequenzen für die betroffenen Patientinnen, geriet die Methodik des laparoskopischen Morcellierens aber nicht nur in die Kritik der Öffentlichkeit, sondern ist derzeit auch Gegenstand einer lebhaft geführten wissenschaftlichen Diskussion.

Dabei geht es nicht in erster Linie um die Verwendung eines medizintechnischen Instruments, sondern in Anbetracht der zentralen Bedeutung des Morcellements für die Durchführung laparoskopischer Operationsverfahren erscheint das Gesamtkonzept der minimalinvasiven Therapie des Uterus myomatosus infrage gestellt.

Malignitätsrisiko bei vermuteter benigner Indikation zur Myomektomie oder Hysterektomie

Eine zentrale Frage für die Bewertung des Morcellement-Risikos besteht darin, wie häufig die Konstellation eines solchen un-

erwartet malignen Befundes überhaupt vorkommt.

Die FDA bezog sich in ihrer Risikobewertung, ausgehend von der an sie herangetragenen Problematik, auf unerwartete sarkomatöse Befunde und ging nach Auswertung von 9 zu diesem Zeitpunkt vorliegenden Publikationen von einer Rate von 0,28 % entsprechend einer Häufigkeit von 1:352 aus.

Diese Schätzung wurde umgehend beispielsweise von der amerikanischen Society of Gynecological Oncology (SGO) kritisiert, da es sich bei den zugrunde liegenden Literaturdaten ausschließlich um retrospektive, teils ältere Erhebungen von geringerer Evidenzqualität handle, in denen Risikopatientinnen möglicherweise überrepräsentiert seien, und in die Ergebnisse unklar definierte Kollektive eingegangen seien, die möglicherweise aus heutiger Sicht nie einem Morcellement zugeführt würden (z. B. abdominale Hysterektomien, fehlende Angaben zum Menopausenstatus). Die SGO selbst geht von einer Prävalenz von nur 1:1000 (0,10 %) aus.

Weitere bislang publizierte Einschätzungen stammen von der American Association of Gynecological Laparoscopists (AAGL), dem American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), der kanadischen Society of Obstetricians and Gynecologists (SOGC), der European Society of Gynaecological Endoscopy (ESGE) und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG). In deren Stellungnahmen rangiert die Häufigkeit zwischen 1:350 und 1:1000 entsprechend 0,28 % bis 0,10 %, basierend auf der jeweiligen Bewertung der vorliegenden Literatur (Tab. 1).

Die erheblichen Unterschiede in den Prävalenzangaben spiegeln die variierenden Resultate individueller Studien und deren Kollektive wider. So kam beispielsweise Wright bei der Auswertung der Datenbank einer amerikanischen Versicherungsgesellschaft zu einer der Höhe nach ähnlichen Zahl wie die FDA mit einer Rate unerwarteter maligner Befunde von 0,27 %. Untersucht wurde retrospektiv eine Kohorte von immerhin 36.470 Patientinnen mit den Datenbank-Angaben einer laparoskopischen Hysterektomie unter Verwendung eines Morcellators. Die gefundene Rate umfasst allerdings nicht nur sarkomatöse, sondern alle Formen maligner Erkrankungen

Tabelle 1: Einschätzung des Prävalenzrisikos unerwarteter Sarkome bei vermutetem Uterus myomatosus durch die FDA und internationale Fachgesellschaften.

Quelle	Land	Häufigkeitsangabe	Rate in %
FDA (Federal Drug Administration)	USA	1:352	0,28
SOGC (Society of Obstetricians and Gynecologists)	Kanada	1:350–1:500	0,28–0,20
AAGL (Advancing Minimally Invasive Gynecology Worldwide; vormalig: American Association of Gynecological Laparoscopists)	USA	1:400–1:1000	0,25–0,10
DGGG (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe)	D	1:416	0,24
ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists)	USA	1:500	0,20
ESGE (European Society of Gynaecological Endoscopy)	EU	1:700	0,14
SGO (Society of Gynecological Oncology)	USA	1:1000	0,10

des Uterus einschließlich Endometriumkarzinome. Eine kürzlich publizierte retrospektive Analyse aus Deutschland von 10.731 konsekutiv durchgeführten laparoskopischen suprazervikalen Hysterektomien ergab demgegenüber nur eine Rate von 0,13 %, ebenfalls unter Einbeziehung aller malignen Entitäten. Darunter fanden sich Sarkome in nur 0,06 % (½ davon endometriale Stromasarkome) und Endometriumkarzinome in 0,07 %.

Die Schwankungsbreite der retrospektiven Ergebnisse macht deutlich, wie wichtig prospektive Untersuchungen anhand definierter Patientinnenkollektive und Indikationsstellungen im Hinblick auf eine verlässlichere statistische Risikoeinschätzung wären.

Individuelle Risikostratifizierung und differenzialdiagnostische Möglichkeiten

Erst recht ist eine individuelle Risikobetrachtung bislang nur eingeschränkt möglich. Einfließen können anamnestische Daten und diagnostische Befundkonstellationen, die einen Verdacht begründen (Tab. 2).

Eine positive Korrelation erscheint zum höheren Lebensalter gegeben, wenn auch die Mehrzahl der Sarkome in absoluten Zahlen bei Patientinnen in der 5. Lebensdekade auftritt. Unter 40 Jahren wird das Risiko eines unerwarteten Sarkoms im Rahmen der Operation eines vermuteten Myoms als extrem klein eingeschätzt. Ein besonders hohes Risiko besteht demgegenüber bei symptomatischem vermeintlichem

Uterus myomatosus in der Postmenopause. Weitere bekannte Risikokonstellationen für eine Sarkomerkkrankung sind die Zugehörigkeit zur schwarzen Bevölkerungsgruppe, der Zustand nach längerer Tamoxifen-Einnahme, eine vorangegangene Bestrahlungsbehandlung im Beckenbereich, das HLRCC-Syndrom und der Zustand nach Retinoblastom im Kindesalter. Das autosomal dominante Lynch-Syndrom geht mit einem erhöhten Risiko für ein Endometriumkarzinom einher. Grundsätzlich besteht bei Eingriffen, die zum Zweck der Risikoreduktion bei genetischer Tumordisposition erfolgen, ebenfalls ein erhöhtes Malignitätsrisiko.

Gute diagnostische Möglichkeiten bestehen vor allem zum Ausschluss maligner oder prämaligener Erkrankungen des Endometriums und der Zervix vor geplanter Laparoskopie mit Morcelllement. Bei symptomatischen Patientinnen stehen mit der Hysteroskopie und fraktionierten Abrasio oder dem Endometrium-Sampling validierte Untersuchungstechniken für die Endometriumdiagnostik zur Verfügung. Dasselbe gilt für die Zytologie, gegebenenfalls unterstützt durch die Kolposkopie, im Hinblick auf den Ausschluss zervikaler Neoplasien. Demgegenüber fehlen bislang vergleichbar effektive, ausreichend validierte Möglichkeiten zur präoperativen Detektion von Sarkomen und deren differenzialdiagnostischer Abgrenzung.

Insbesondere existieren keine wirklich eindeutigen Merkmale im Rahmen bildgebender Untersuchungen. Der häufig angeführte vaginalsonographische Befund eines so genannten schnellen Wachstums stellt keinen verlässlichen Prädiktor dar.

Tabelle 2: Anamnestische Kriterien und Befunde, die in eine individuelle Risikobetrachtung für Uterussarkome/-malignome vor eventuellem Morcellement eingehen können.

Anamnestische und hereditäre Parameter	Risikokonstellation
Alter	Mittleres Erkrankungsalter 60 Jahre (aber in absoluten Zahlen die meisten Sarkome in der 5. Lebensdekade; < 40 Jahre Sarkom in einem vermeintlichen Myom extrem selten)
Menopausenstatus	Peri- und Postmenopause; höchstes Risiko bei symptomatischem Uterus myomatosis in der Postmenopause
Blutungsmuster	Abnorme Blutungen, v. a. in der Perimenopause oder postmenopausale Blutungen: Risiko für eine Endometriumpathologie; histologische Abklärung
Ethnische Faktoren	Zweifach erhöhte Inzidenz bei Schwarzen
Tamoxifen	Erhöhtes Risiko nach Einnahme ≥ 5 Jahre
Radiatio	V. a. erhöhtes Risiko für Karzinosarkome nach Beckenbestrahlung
HLRCC-Syndrom	Seltenes autosomal dominantes Syndrom („hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma“) mit erhöhtem Sarkomrisiko
Lynch-Syndrom	Autosomal dominantes Syndrom mit erhöhtem Risiko für ein Endometriumkarzinom
Z. n. Retinoblastom im Kindesalter	Allgemein erhöhtes Sarkomrisiko
Geplante Operation zur Risikoreduktion bei genetischer Tumordisposition	Erhöhtes Malignitätsrisiko
Befundparameter	
Zervixzytologie	Erhöhtes Risiko bei auffälliger Zytologie
Endometriumphistologie	Kontraindikation bei Malignität oder prämaligen Befunden
Bildgebung (Sonographie, Doppler, MRT)	Suspekt: ≥ 8 cm, solitärer Tumor, peripher und zentral starke Vaskularisation, heterogenes Bild, Nekrosezeichen in Form degenerativ-zystischer Veränderungen, aber fehlende Kalzifikation
Serum-LDH	Kann beim Sarkom erhöht sein

MRT-Untersuchungen können im Einzelfall hilfreich sein, einen Verdacht weiter zu begründen. So wurde in einer kleinen Serie mit 5 Sarkomen gegenüber 76 Leiomyomen ein negativer Vorhersagewert von 100 %, allerdings nur ein positiver Vorhersagewert von 66,7 % erreicht. Mit der Kombination aus Serum-LDH-Bestimmung und MRT erzielten Goto et al. eine Sensitivität von 100 % und detektierten retrospektiv alle 10 in die Studie eingeschlossenen Leiomyosarkome gegenüber 130 benignen Leiomyomen, aber es resultierte auch ein falsch positiver Befund. Als suspekt können sonographisch oder MRT-morphologisch vor allem > 8 cm große, solitäre Befunde gelten, die sowohl peripher als auch zentral stark vaskularisiert sind, heterogen erscheinen und Nekrosezeichen in Form degenerativ-zystischer Veränderungen, aber ohne Kalzifikation, aufweisen. Leider können aber alle Befunde, die in der Sonographie oder MRT Hinweise auf ein Sarkom geben, auch beim benignen de-

generierenden Leiomyom auftreten. Möglicherweise kommt in Zukunft der PET/CT-Untersuchung eine Rolle zu. In einer retrospektiven Studie wurden von 5 Sarkomen alle durch PET, 4 durch MRT und 2 durch Dopplersonographie detektiert.

Eine präoperative Histologiegewinnung wurde auf mehreren Wegen getestet. Dabei wies das Endometrium-Sampling für die präoperative Detektion von Sarkomen eine Falsch-Negativ-Rate von immerhin 14 % auf. Transzervikale Nadel-Biopsien sind technisch möglich, aber fraglich repräsentativ, und auch das Risiko einer Zellverschleppung durch die Biopsie ist noch ungeklärt.

Derzeitige Empfehlungen

Die Sorge um eine mögliche Schädigung betroffener Patientinnen durch Morcellement-induzierte Dissemination unerkannter

Tabelle 3: Empfehlungen internationaler Fachgesellschaften zum Morcellement im Rahmen der laparoskopischen Myomektomie oder Hysterektomie.

Indikation – Kontraindiziert bei nachgewiesener oder vermuteter Malignität – Kontraindiziert bei anamnestischer oder hereditärer Risikosituation – Kritische Indikationsstellung in der Postmenopause
Präoperatives Vorgehen – Eingehende Anamnese – Klinische Untersuchung – Transvaginaler Ultraschall, ggf. Doppler mit Beurteilung der Vaskularisation – Zytologie zum Ausschluss einer Zervixpathologie – Abklärung des Endometriums bei Symptomatik oder bildgebender Auffälligkeit mit Hysteroskopie und Histologie – MRT/PET/CT im Einzelfall möglicherweise hilfreich – Serum-LDH möglicherweise hilfreich
Aufklärung – Patientin detailliert informieren, gemeinsame Nutzen-Risiko-Abwägung – Abwägung von Alternativen – „Informed consent“

ter maligner, vor allem sarkomatöser Zellen hat die FDA zu der Empfehlung veranlasst, wo immer möglich auf die Verwendung eines Morcellators bei der Myomektomie und Hysterektomie zugunsten von alternativen Operationsverfahren zu verzichten.

Auf die Ambivalenz einer generellen Ablehnung minimalinvasiver, morcellierender Verfahren wiesen die amerikanische Society of Gynecological Oncology (SGO), die American Association of Gynecological Laparoscopists (AAGL), die European Society of Gynaecological Endoscopy (ESGE) und die deutsche Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Endoskopie (AGE) hin, indem sie dem Risiko, welches durch das Morcellement unerwartet maligner Befunde generiert wird, die in zahlreichen Studien mit hoher Evidenzqualität nachgewiesenen Vorteile des minimalinvasiven Vorgehens für alle nicht betroffenen Patientinnen gegenüberstellen. Die AAGL errechnet in diesem Zusammenhang unter Verwendung eines epidemiologischen Modells ein geschätztes Mortalitätsrisiko durch generellen Verzicht auf minimalinvasiv zugunsten offen abdominal durchgeführter Hysterektomien mit 0,085 % im Vergleich zu einem durch laparoskopisches Morcellement induzierten Mortalitätsrisiko von 0,077 %.

Die evidenzbasierten Empfehlungen der Fachgesellschaften (Tab. 3) zielen vor diesem Hintergrund auf einen verantwortungsvollen Umgang mit der Technik des Morcellements, aber nicht auf deren Abschaffung.

Alle Empfehlungen sehen eine Kontraindikation in nachgewiesener oder vermuteter Malignität sowie bei anamnestischer oder hereditärer Risikosituation (vgl. Tab. 2). In der Postmenopause muss die Indikation kritisch gestellt werden.

Präoperativ wird eine eingehende Anamneseerhebung gefolgt von der klinischen Untersuchung mit Vaginalsonographie empfohlen. Insbesondere die ESGE stellt in ihren Empfehlungen die Ultraschall- und Doppler-Untersuchung ganz nach oben mit der Frage nach Nekrosen und Hypervaskularisierung. Im Einzelfall kann einer erweiterten Bildgebung mittels MRT (oder PET/CT) eine Bedeutung zukommen, wie auch die Serum-LDH zusätzlich zur Differenzialdiagnose herangezogen werden kann. In der Regel wird eine Zervixzytologie empfohlen, die Abklärung des Endometriums mittels Hysteroskopie und Histologie aber vor allem bei Symptomatik oder bildgebender Auffälligkeit.

In jedem Fall soll die Patientin möglichst detailliert informiert und mit ihr gemeinsam eine Nutzen-Risiko-Abwägung durchgeführt werden, die auch die Abwägung von Alternativen beinhaltet. Daraus soll als Eckpunkt der präoperativen Vorbereitung ein „informed consent“ erzielt werden.

Zukünftige Entwicklungen

Mehrere Fachgesellschaften haben prospektive Erhebungen in Form von Registerstu-



3. Morcellement eines suprazervikal abgesetzten Uterus im geschlossenen Beutel, eigene Entwicklung (MoreCellSafe®, Hersteller A.M.I.).

dien angekündigt, um die Evidenzqualität zur Risikohäufigkeit, aber auch zu Risikofaktoren und Prognose zu steigern. Ziel ist, auf der Basis einer verbesserten Datenlage zu einer möglichst individuellen Einschätzung des Malignitätsrisikos und differenzierteren Indikationsstellung zu kommen.

Fortschritte in der Technik und Interpretation bildgebender Verfahren könnten einen weiteren wichtigen Beitrag darstellen.

Aber auch eine Weiterentwicklung der Operationstechniken könnte zur Risikominimierung beitragen. Dazu gehört etwa die so genannte „In-bag“-Technik des Morcellierens, bei der das Präparat in einen Bergebeutel positioniert und dann im geschlossenen Beutel morcelliert wird. Diese Technik wird von den zitierten Empfehlungen der Fachgesellschaften als derzeit noch nicht ausgereift, aber sehr vielversprechend gewertet. Prinzip ist die Vermeidung der potenziellen Zell-Dissemination durch das geschlossene Kompartiment. Bislang zur Verfügung stehende Systeme sind aber vor allem für das vaginale Morcellement oder die Single-Incision-Technik der Laparoskopie ausgelegt, erfordern aber ein Anpunktieren des Beutels bei der herkömmlichen „Multiport“-Laparoskopie. Ein neues System, das für die klassische Laparoskopie geeignet ist, befindet sich derzeit nach erfolgreicher experimenteller Evaluierung in der Pilotphase (Abb. 3).

Zusammenfassung

Das Risiko einer peritonealen Disseminierung unerwarteter maligner Befunde durch

Morcellierung im Rahmen einer laparoskopischen Hysterektomie oder Myomenukleation stellt ein nicht zu unterschätzendes Problem dar.

Obwohl prospektive Daten gut definierter Kollektive noch fehlen und daher die Angaben zur Häufigkeit variieren, muss nach den Ergebnissen vorliegender Metaanalysen internationaler Fachgesellschaften in etwa 1:350–1:1000 Fällen davon ausgegangen werden, dass sich hinter einem vermeintlich benignen Myom in Wirklichkeit ein Sarkom verbirgt. Einige Risikofaktoren, zu denen neben selteneren hereditären und anamnestischen Besonderheiten insbesondere Alter und Menopausenstatus zählen, sind bekannt. Eine individuelle Risikoabschätzung ist bislang aber nur sehr eingeschränkt möglich.

Unter den bildgebenden Verfahren kommt der Vaginalsonographie die größte Bedeutung zu, Doppler und MRT können hilfreich sein. Weitere Verfahren wie PET oder Serum-Marker (LDH) sind in einzelnen Studien erfolgreich eingesetzt worden. Solange ein Restrisiko differenzialdiagnostisch nicht ausgeschlossen werden kann, steht im Zentrum des klinischen Umgangs mit der Problematik eine detaillierte Information und Aufklärung der Patientin, die sie in die Lage versetzt, in Kenntnis des Risikos, nach Abwägung der Alternativen, aber auch informiert über die zahlreichen Vorteile minimalinvasiver Operationsverfahren eine gut fundierte Entscheidung zu treffen. Operativ-technische Entwicklungen, wie die des Morcellements in einem geschlossenen Bergebeutel, können möglicherweise dazu beitragen, das Risiko einer Zell-Dissemination zu minimieren.

LITERATUR: beim Verfasser

Korrespondenzadresse:

Chefarzt Priv.-Doz. Dr. Stefan Rimbach
Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe
Kantonsspital Münsterlingen
CH-8596 Münsterlingen, Spitalcampus 1,
Postfach 100
E-Mail: stefan.rimbach@stgag.ch

Jodsubstitution in der Schwangerschaft

J. Marschalek, A. Gessl

Da eine Hypothyreose neben Zyklusunregelmäßigkeiten, Anovulation und damit verbundener Subfertilität auch schwerwiegende schwangerschafts-assoziierte Problemstellungen bis hin zum Abort oder intrauterinen Fruchttod mit sich bringen kann, hat die Substitution von Schilddrüsenhormonen bei Kinderwunsch und in der Schwangerschaft einen fixen Stellenwert in der gynäkologischen Praxis. Die Wertigkeit einer ausreichenden Versorgung mit Jod allerdings, als essenzieller Bestandteil für die Synthese der Schilddrüsenhormone, rückt in der klinischen Routine oftmals in den Hintergrund [1–4].

Jod ist ein wesentlicher Bestandteil der Schilddrüsenhormone Thyroxin (T₄) und Trijodthyronin (T₃) und muss ausreichend durch die Nahrung zugeführt werden. Während der Schwangerschaft steigt der Jodbedarf um > 50 % des normalen Grundbedarfs an: einerseits aufgrund der höheren Thyroxinproduktion, andererseits wegen der gesteigerten renalen Ausscheidung von Jod [2].

Eine Hypothyreose aufgrund eines schweren Jodmangels ist mittlerweile ein seltenes Krankheitsbild geworden und der die Krankheit kennzeichnende Kropf ist nahezu vollständig aus unserem Kulturkreis verschwunden. Ein milder bis mittelschwerer Jodmangel kann beim Fetus zu einem Thyroxinmangel führen, der im ZNS nicht durch die Produktion von Trijodthyronin (bei Jodmangel wird mehr vom biologisch wirksameren Trijodthyronin gebildet, dessen Synthese ein Jodatome weniger benötigt) ausgeglichen werden kann.

Das Ausmaß eines Jodmangels beim Fetus, Neugeborenen sowie beim Kind hängt von Zeit, Dauer und Schweregrad der resultierenden fetalen Hypothyreose ab. Ob und inwieweit sich eine subklinische Hypothyreose auf die Intelligenz des Kindes auswirkt, wird

kontrovers diskutiert. Für einen leichteren Jodmangel jedoch, wie er in Österreich bei vielen Schwangeren gefunden wird [5], gibt es mittlerweile mehrere Studien, die assoziierte neuropsychologische Beeinträchtigungen – im Sinne leichter Defizite der verbalen Intelligenz – und Lernprobleme in der Schulzeit finden konnten [2, 3, 7–9].

Folglich stellt eine ausreichende Jodzufuhr einen wichtigen Schritt für eine normale prä- und postnatale Entwicklung dar [1, 3, 6].

Die WHO, die American Thyroid Association sowie die Endocrine Society empfehlen Schwangeren und stillenden Müttern die Gabe von 150–200 µg Jodid pro Tag [4, 10, 11], am besten in Form von Schwangerschaftssupplementen. Um optimale Ergebnisse im Sinne eines „prepare for pregnancy“ zu erlangen, sollte die Jodsubstitution bereits bei Kinderwunsch erfolgen, da ein späterer Substitutionsbeginn einen vorbestehenden Jodmangel durch den früh auftretenden Mehrbedarf vermutlich nicht mehr ausgleichen kann [5].

Da Salz als ausgezeichneter Träger für Jodid gilt, empfiehlt nicht nur die WHO den Zusatz von 20–40 mg Jodid pro kg Salz [4]. Gemäß der internationalen Empfehlung wird seit 1963 auch in Österreich dem Speisesalz Jod zugesetzt. Im Jahre 1990 wurde der Jodanteil auf 20 mg pro kg Salz angehoben, 9 Jahre später aber wieder etwas (auf 15–20 mg pro kg) reduziert [12].

Eine zusätzliche Zufuhr von Jodid wird von der WHO in speisesalzjodierten Gebieten nur empfohlen, wenn in der Zielpopulation ein Jodmangel festgestellt wird.

Nachdem zunächst eine gute Jodversorgung der Bevölkerung in Querschnittsuntersuchungen gefunden wurde, dürfte

es allerdings in den letzten Jahren zu einer Verschlechterung gekommen sein.

Eine aktuelle Studie der Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel der Universitätsklinik für Innere Medizin III und der Universitätsklinik für Frauenheilkunde der MUW mit der AGES hat das Ausmaß der Jodsubstitution bei schwangeren Frauen in Ost-Österreich untersucht: Hierbei wurde bei 246 Schwangeren, nach einer standardisierten Abfragung der Ernährungsgewohnheiten, die Harnjodidkonzentration im Spontanharn ausgewertet. Die Auswertung der Daten zeigte, dass nur bei knapp 17 % aller Schwangeren eine ausreichende Jodversorgung vorlag. Über 80 % der Schwangeren hatten einen leichten oder mittelgradigen Jodmangel. Zudem deutete eine Subgruppenanalyse darauf hin, dass Migrantinnen im Vergleich zu Frauen, die > 3 Jahre in Österreich lebten, einen signifikant höheren Jodspiegel hatten – in ursächlichem Zusammenhang stehen hier vermutlich die Ernährungsgewohnheiten der Frauen [5].

Außerdem konnte gezeigt werden, dass, obwohl zwei Drittel der Patientinnen Nahrungsergänzungsmittel in Form von Schwangerschaftssupplementen einnahmen, diesen nur bei 50 % der Fälle Jod zugesetzt war.

Die in der Betreuung der Schwangeren involvierten Kliniken reagierten prompt mit einer Änderungen der bestehenden geburts-hilflichen Leitlinien und erarbeiteten ein interdisziplinäres Dokument, um proaktiv dem Jodmangel insbesondere schwangerer Frauen entgegenzuwirken: Darin wird ausdrücklich festgehalten, dass eine Autoimmunthyreoiditis der Mutter kein Grund sein sollte, dem Kind die notwendige Jodgabe vorzuenthalten! Lediglich bei Hyperthyreose durch Morbus Basedow oder Autonomie sollte davon Abstand genommen werden.

Zusammenfassung

Jod ist ein wesentlicher Bestandteil der Schilddrüsenhormone und muss ausreichend durch die Nahrung zugeführt werden. Während der Schwangerschaft steigt der Jodbedarf um > 50 % des normalen Grundbedarfs an, weswegen die WHO, die American Thyroid Association sowie die Endocrine Society allen Schwangeren und stillenden Müttern die tägliche Einnahme von 150–200 µg Jodid empfehlen. Insbesondere

in Ost-Österreich sollte – laut aktueller Datenlage – schwangeren Frauen Jodid substituiert werden, wobei lediglich im Falle einer Hyperthyreose (durch Morbus Basedow oder Autonomie) davon Abstand zu nehmen ist.

LITERATUR:

1. Berbel P, Obregón MJ, Bernal J, et al. Iodine supplementation during pregnancy: a public health challenge. *Trends Endocrinol Metab* 2007; 18: 338–43.
2. Zimmermann MB. Iodine deficiency. *Endocr Rev* 2009; 30: 376–408.
3. Zimmermann B. The role of iodine in human growth and development. *Semin Cell Dev Biol* 2011; 22: 645–52.
4. World Health Organization United Nations Children's Fund, International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: A guide for programme managers. 3rd ed. World Health Organization, 2007.
5. Lindorfer H, Krebs M, Kautzky-Willer A, et al. Iodine deficiency in pregnant women in Austria. *Eur J Clin Nutr* 2015; 69: 349–54.
6. Williams GR. Neurodevelopmental and neurophysiological actions of thyroid hormone. *J Neuroendocrinol* 2008; 20: 784–94.
7. Berbel P, Mestre JL, Santamaría A, et al. Delayed neurobehavioral development in children born to pregnant women with mild hypothyroxinemia during the first month of gestation: the importance of early iodine supplementation. *Thyroid* 2009; 19: 511–9.
8. Hynes KL, Otahal P, Hay I, et al. Mild iodine deficiency during pregnancy is associated with reduced educational outcomes in the offspring: 9-year follow-up of the gestational iodine cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 1954–62.
9. Bath SC, Steer CD, Golding J, et al. Effect of inadequate iodine status in UK pregnant women on cognitive outcomes in their children: results from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). *Lancet* 2013; 382: 331–7.
10. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid* 2011; 21: 1081–125.
11. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 2543–65.
12. Bundesgesetz über den Verkehr mit Speisesalz (Speisesalzgesetz) – BGBl. Nr. 112/1963 und BGBl. Nr. 288/1990. <https://www.ris.bka.gv.at> [gesehen: 03/2015].

Korrespondenzadresse:

*Dr. med. Julian Marschalek
Universitätsklinik für Frauenheilkunde
Medizinische Universität Wien
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
E-Mail: julian.marschalek@meduniwien.ac.at*

Die Rolle des oxidativen Stresses in der weiblichen Reproduktion

J. Ott

Einleitung

Oxidativer Stress wird durch ein Ungleichgewicht zwischen Pro- und Antioxidantien verursacht, welches sowohl durch eine Zunahme von reaktiven Sauerstoff- (ROS) und/oder Stickstoff-Spezies (RNS) als auch eine Abnahme der antioxidativen Abwehrmechanismen bedingt sein kann. Das natürliche antioxidative Abwehrsystem des Körpers kann durch eine übermäßige Produktion von ROS sozusagen überwältigt werden [1]. Diese Situation kann unter anderem durch Lebensstilfaktoren entstehen, wie beispielsweise durch Adipositas, Rauchen, Unterernährung und Alkoholkonsum. Ebenso kann die mangelnde Bereitstellung antioxidativer Substanzen zu dem oben genannten Ungleichgewicht führen.

Auch auf die weibliche Fertilität kann eine solche Situation gesteigerten oxidativen Stresses einen Einfluss haben und soll in der Pathogenese diverser reproduktiver Erkrankungen wie dem PCO-Syndrom, der Endometriose und auch der ungeklärten Unfruchtbarkeit mitwirken [2]. Im folgenden Artikel wird ein kurzer Überblick über dieses komplexe Thema gegeben.

Oxidativer Stress in der weiblichen Physiologie: Fertilität

Eine pro-oxidative Situation im Sinne oxidativen Stresses kann nicht allgemein als unphysiologisch und damit als negativ betrachtet werden, sondern spielt durchaus wichtige Rollen in der weiblichen Fertilität. So wird die Bildung von ROS periovulatorisch – dem mittzyklischen LH-Anstieg folgend – im Follikel gesteigert und scheint am Prozess der Ovulation beteiligt zu sein. Auch wirkt ein pro-oxidatives Milieu an der Regression des Corpus luteum mit [3, 4].

Andererseits ist bei der Follikelreifung, insbesondere des führenden Follikels, der physiologische, antioxidative Schutz im Ovar von großer Bedeutung, da sonst weder ein adäquates Wachstum noch eine korrekte Reifung des Follikels gewährleistet wäre, sondern im schlimmsten Falle die Apoptose desselben folgen könnte [5].

Oxidativer Stress bei Erkrankungen des weiblichen Reproduktionssystems

Der exakte Mechanismus der Entstehung der Endometriose ist nach wie vor nicht genau geklärt. Die Hypothese der retrograden Menstruation und der daraus resultierenden Implantation wird von vielen Experten als wahrscheinlich und (zumindest) beteiligt angesehen. Mehrere Studien legen eine Assoziation von ROS, zum Beispiel in der Peritonealflüssigkeit, mit dem Krankheitsbild der Endometriose nahe, wobei die Datenlage nicht einheitlich ist (zusammengefasst in [1]). Ähnlich der Tumorbilogie konnten erhöhte ROS-Spiegel in Endometriosezellen nachgewiesen werden, welche an der irregulären zellulären Proliferation mitbeteiligt sein könnten [6]. Studien legen auch eine Rolle von Ernährungsweisen, in denen antioxidative Komponenten mangeln, in der Entstehung der Endometriose nahe [7, 8].

Das PCO-Syndrom gilt als inflammatorisches Erkrankungsbild. Eine Assoziation mit erniedrigten Konzentrationen an Antioxidanzien wurde berichtet [9]. Die bekannte mitochondriale Dysfunktion bei Frauen mit PCO-Syndrom könnte durch eine erhöhte lokale ROS-Produktion ebenso erklärbar sein.

Die unerklärte Unfruchtbarkeit („unexplained infertility“) ist ein Zustand wahr-

scheinlich sehr unterschiedlicher pathophysiologischer Mechanismen. Die verfügbare Evidenz legt eine mögliche Beteiligung von erhöhter ROS-Produktion nahe, da eine solche in der Peritonealhöhle von betroffenen Patientinnen nachgewiesen werden konnte [10].

Mikronährstoffe und weibliche Reproduktion

Die oben genannten Überlegungen legen einen positiven Effekt von Mikronährstoffen mit antioxidativen Eigenschaften auf die weibliche Fertilität nahe. Die beste Studienlage zum Thema „Ernährung und Fertilität“ existiert für Frauen, die sich reproduktionsmedizinischen Maßnahmen unterziehen. So zeigte eine rezente Studie aus dem Jahr 2012, dass bei Frauen in IVF-Behandlung umso höhere klinische Schwangerschaftsraten gefunden wurden, je mehr ihre Ernährungsgewohnheiten den Empfehlungen des niederländischen „Nutrition Centre“ entsprachen [11].

Mehrere Mikronährstoffe besitzen antioxidative Eigenschaften, beispielsweise Selen, Vitamin E und Katechine. Im Rahmen einer Ovarialstimulation sinkt der follikuläre Selen Spiegel, während eine orale Supplementation diese Spiegel wieder auf Ausgangswerte steigern kann. Das Vitamin E scheint die Granulosazellen vor einer Überexposition gegenüber ROS zu schützen (vgl. „Oxidativer Stress in der weiblichen Physiologie: Fertilität“). Eine andere Studie ergab bei Frauen mit „premature ovarian insufficiency“ eine leichte Verbesserung der Fertilität durch Vitamin-E-Gabe. Den Katechinen werden multiple Effekte nachgesagt, darunter antioxidative, antiinflammatorische und antiproliferative Wirkungen. Präliminäre Ergebnisse einer eigenen Pilotstudie zu einer Supplementation von IVF-Patientinnen mit einem Präparat, welches verschiedene Mikronährstoffe inklusive der oben genannten enthält, zeigen einen Anstieg des Prozentsatzes an Paaren mit hoher Embryonalqualität sowie einen Trend zu höheren Schwangerschaftsraten.

Zukunftsperspektive

Im klinischen Bereich wird zu evaluieren sein, inwieweit eine Mikronährstoffsupplementation mit antioxidativen Substanzen

die weibliche Fertilität steigern kann – sowohl im Gesamtkollektiv der Frauen, die reproduktionsmedizinische Maßnahmen in Anspruch nehmen müssen, als auch im Speziellen bei den von Endometriose und PCO-Syndrom betroffenen Patientinnen.

LITERATUR:

1. Agarwal A, Aponte-Mellado A, Premkumar BJ, et al. The effects of oxidative stress on female reproduction: a review. *Reprod Biol Endocrinol* 2012; 10: 49.
2. Chandra A, Surti N, Kesavan S, et al. Significance of oxidative stress in human reproduction. *Arch Med* 2009; 5: 528–42.
3. Shkolnik K, Tadmor A, Ben-Dor S, et al. Reactive oxygen species are indispensable in ovulation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108: 1462–7.
4. Sugino N. Roles of reactive oxygen species in the corpus luteum. *Anim Sci J* 2006; 77: 556–65.
5. Behrman HR, Kodaman PH, Preston SL, et al. Oxidative stress and the ovary. *J Soc Gynecol Investig* 2001; 8: S40–S42.
6. Ngo C, Chereau C, Nicco C, et al. Reactive oxygen species controls endometriosis progression. *Am J Pathol* 2009; 175: 225–34.
7. Parazzini F, Chiaffarino F, Surace M, et al. Selected food intake and risk of endometriosis. *Hum Reprod* 2004; 19: 1755–9.
8. Ott J, Nouri K, Hrebacka D, et al. Endometriosis and nutrition – recommending a mediterranean diet decreases endometriosis-associated pain: an experimental observational study. *J Aging Res Clin Practice* 2012; 1: 162–6.
9. Palacio JR, Iborra A, Ulcova-Galova Z, et al. The presence of antibodies to oxidative modified proteins in serum from polycystic ovary syndrome patients. *Clin Exp Immunol* 2006; 144: 217–22.
10. Polak G, Rola R, Gogacz M, et al. Malonyldialdehyde and total antioxidant status in the peritoneal fluid of infertile women. *Ginek Pol* 1999; 70: 135–40.
11. Twigt JM, Bolhuis ME, Steegers EA, et al. The preconception diet is associated with the chance of ongoing pregnancy in women undergoing IVF/ICSI treatment. *Hum Reprod* 2012; 27: 2526–31.

Korrespondenzadresse:

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

Bayer HealthCare-News

Neu und bewährt: Valette®

Jetzt auch in der Schweiz erhältlich

Ab sofort ist das kombinierte orale Kontrazeptivum Valette® (2 mg Dienogest/30 µg Ethinylestradiol), das sich bereits in anderen Ländern seit mehreren Jahren bewährt hat, auch in der Schweiz erhältlich [1, 2]. Damit können Frauen von Anfang an auf eine zuverlässige Verhütungsmethode setzen, die über zusätzliche positive Effekte, z. B. auf das Blutungsprofil, verfügt [1, 3].

Die Frau von heute wünscht sich von Anfang an eine Verhütungsmethode, die einfach und unkompliziert in der Anwendung ist. Trotzdem soll eine sichere Empfängnisverhütung bei guter Verträglichkeit gewährleistet sein. Auch zusätzliche stabilisierende Effekte eines Kontrazeptivums, z. B. im Hinblick auf das Blutungsprofil oder auf Beschwerden wie Dysmenorrhoe, stehen weit oben auf der Liste der Ansprüche an eine Verhütungsmethode. Und nicht zuletzt sollte die Verhütung auch zu einem günstigen Preis möglich sein [4].

Positive Erfahrungen von Anfang an

Seit Kurzem ist mit Valette® (2 mg Dienogest/30 µg Ethinylestradiol) in der Schweiz eine neue Möglichkeit zur Empfängnisverhütung verfügbar, die vielen Bedürfnissen der Anwenderinnen gerecht wird [1]. Die Erfahrungsbasis von Valette® umfasst mittlerweile 20 Jahre, ist Valette® doch in Deutschland bereits seit 1995 auf dem Markt und stellt dort die am häufigsten verschriebene Pille dar (inkl. Generika) [2]. Daher kann man heute auf über 10 Mio. Frauenjahre Erfahrung zur Anwendung von Valette® zurückgreifen [5].

Einfache und zuverlässige Verhütung

Die Einnahme von Valette® ist einfach und erfolgt jeweils täglich über 21 aufeinanderfolgende Tage [1]. Nach einem 7-tägigen einnahmefreien Intervall wird mit

der nächsten Kalenderpackung begonnen. Wird die Einnahme mehr als 12 Stunden über den üblichen Zeitpunkt hinaus vergessen, ist der kontrazeptive Schutz möglicherweise vermindert [1]. Valette® ist die erste und einzige Pille in der Schweiz, die gluten- und laktosefrei ist [1].

Valette® enthält neben Ethinylestradiol (EE) das Gestagen Dienogest (DNG) [1]. Bei DNG handelt es sich um ein Nortestosteron-Derivat mit einem starken Effekt am Endometrium und der stärksten antiandrogenen Aktivität, die in einer Verhütungspille verfügbar ist [1, 6–9].

Die kontrazeptive Wirksamkeit von Valette® basiert auf einer mehrfachen Wirkung: Der Hauptmechanismus liegt dabei in einer Hemmung der Eizellreifung und des Eisprungs. Zudem wird das Aufsteigen der Spermien durch eine Verdickung des Zervixschleims erschwert. Das Resultat ist eine sehr hohe Zuverlässigkeit. Der Pearl-Index von Valette® liegt bei einer perfekten Anwendung bei 0,16 und bei 0,43 unter Einbezug von Anwendungsfehlern [1].

Positive Effekte auf das Blutungsprofil

Neben dem zuverlässigen Schutz vor einer ungewollten Schwangerschaft verfügt Valette® auch über positive Effekte auf das Blutungsprofil. So führt der starke Effekt von DNG auf das Endometrium im Laufe der Anwendung von Valette® meist zu einer regelmässigen, in ihrer Stärke und Dauer abnehmenden Blutung [1, 3, 10]. Dennoch ist die Rate an Anwenderinnen mit

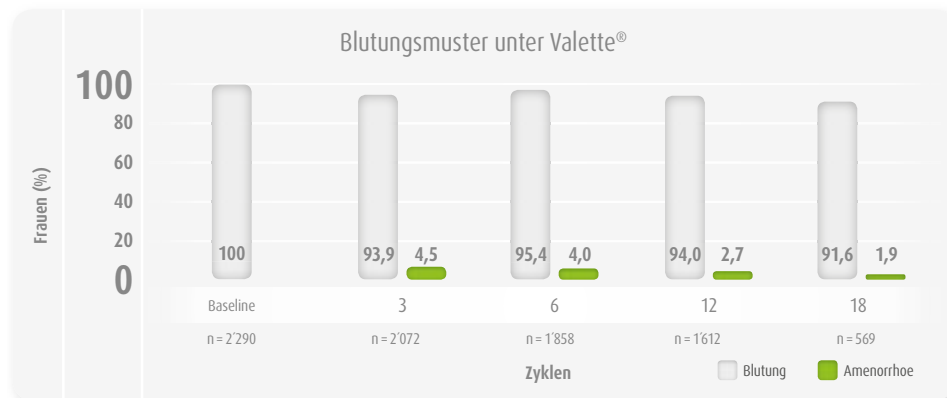


Abbildung 1: Die Anwendung von Valette® führt zu einem regelmässigen Blutungsprofil mit einem geringen Anteil an Anwenderinnen mit einer Amenorrhoe. Adaptiert nach [3].

Amenorrhoe gering (Abb. 1) [3]. Der Anteil an Anwenderinnen mit Spotting und Zwischenblutungen ist niedrig und nimmt im Anwendungsverlauf stetig ab (8,0 % bei Baseline, 7,5 % nach 3 Zyklen, 1,8 % nach 18 Zyklen) [3].

In einer deutschen Phase-III-Studie fiel der Anteil von Frauen mit Dysmenorrhoe von initial 28,8 % auf 12,9 % im ersten Behandlungszyklus. Ab Zyklus 6 gaben alle Frauen an, schmerzfrei zu sein [3]. In einer Postmarketing-Studie klagten bei Studieneinschluss 189 Frauen, Starter und Switcher, über Dysmenorrhoe, wovon 132 (70 %) eine Verbesserung unter der Anwendung von Valette® feststellten [10].

Von Anwenderinnen geschätzt

Die Verträglichkeit von Valette® hat sich als gut erwiesen [1]. Vor der Verschreibung von Valette® sind die Risiken, Kontraindikatio-

nen, Nebenwirkungen und möglichen Interaktionen zu beachten. Epidemiologische Studien deuten auf eine mögliche Assoziation zwischen der Einnahme von kombinierten hormonalen Kontrazeptiva und einem erhöhten Risiko für arterielle und venöse thromboembolische Erkrankungen wie tiefe Venenthrombose, Lungenembolie, Myokardinfarkt und zerebrovaskulärer Insult hin [1]. Diese Ereignisse treten selten auf, können aber tödlich verlaufen [1]. Dieses Risiko muss bei der Verordnung berücksichtigt werden, besonders bei Vorliegen von Risikofaktoren. Aktuell ist die Datenlage nicht ausreichend, um abschliessend beurteilen zu können, wie sich der Einsatz von EE in Kombination mit DNG auswirkt [1, 12]. Das Risiko ist jedoch mindestens so hoch wie jenes der Levonorgestrel-haltigen Präparate [1]. Zu den häufig auftretenden Nebenwirkungen (≥ 1 % bis < 10 %) von Valette® gehören Kopfschmerzen und Brustschmerzen (inkl. Empfindlichkeit der Brüste) [1].

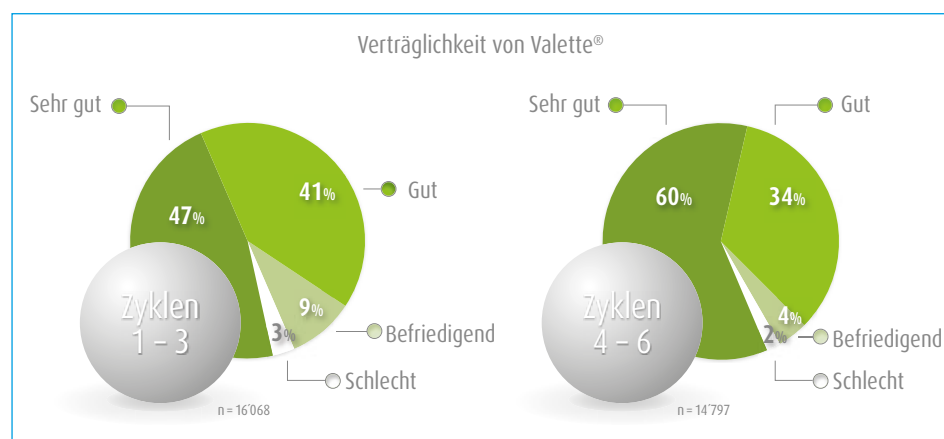


Abbildung 2: Über 90 % der Valette®-Anwenderinnen beurteilen die Verträglichkeit nach 6 Anwendungszyklen als sehr gut oder gut. Adaptiert nach [10], Angaben in %.

Von den Anwenderinnen selbst wurde die Verträglichkeit von Valette® im Rahmen der grossen Postmarketing-Studie (n > 16.000) sehr positiv beurteilt (Abb. 2): Nach 6 Anwendungszyklen stuften über 90 % der Anwenderinnen Valette® als sehr gut oder gut verträglich ein [10].

Insgesamt bietet Valette® Frauen die Möglichkeit, sich bereits bei der ersten Wahl eines Verhütungsmittels für eine Pille zu entscheiden, die nicht nur zuverlässigen Schutz vor einer Schwangerschaft, sondern auch zusätzliche Vorteile zu einem attraktiven Preis bietet [1–3].

Valette® in Kürze

Indikation	Orale Kontrazeption
Dosierung	2 mg Dienogest/ 30 µg Ethinylestradiol
Pearl-Index	0.16 (perfekte Anwendung) 0.43 (inkl. Anwendungsfehler)
Anwendung	Einnahme erfolgt kontinuierlich über 21 aufeinanderfolgende Tage, gefolgt von 7 einnahmefreien Tagen
Besonderheit	Gluten- und laktosefrei



- Sehr zuverlässig verhüten [1, 3, 10]
- Antiandrogen wirksam [1, 2]
- Reduziert Dysmenorrhoe [1, 3, 10]

LITERATUR:

1. Fachinformation Valette®, Stand März 2014, Swissmedic Schweizerisches Heilmittelinstitut, www.swissmedicinfo.ch.
2. Pérez-Campos EF. Ethinylestradiol/dienogest in oral contraception. *Drugs* 2010; 70: 681–9.
3. Moore C, Feichtinger W, Klinger G, et al. Clinical findings with the dienogest-containing oral contraceptive Valette®. *Drugs Today* 1999; 35 (Suppl C): 53–68.

4. Madden T, Secura GM, Nease RF, et al. The role of contraceptive attributes in women's contraceptive decision making. *Am J Obstet Gynecol* 2015 [Epub ahead of print].

5. Klipping C, Duijkers I, Remmers A, et al. Ovulation-inhibiting effects of dienogest in a randomized, dose-controlled pharmacodynamic trial of healthy women. *J Clin Pharmacol* 2012; 52: 1704–13.

6. Oettel M, Breitbarth H, Elger W, et al. The pharmacological profile of dienogest. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1999; 4 (Suppl 1): 2–13.

7. Oettel M, Gräser T, Hoffmann H, et al. The pre-clinical and clinical profile of dienogest. A short overview. *Drugs Today* 1999; 35 (Suppl C): 3–12.

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

9. Ruan X, Seeger H, Mueck AO. The pharmacology of dienogest. *Maturitas* 2012; 71: 337–44.

10. Zimmermann T, Dietrich H, Wisser KH, et al. The efficacy and tolerability of Valette: a postmarketing surveillance study. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1999; 4: 155–64.

11. Oettel M, Carol W, Elger W, et al. A 19-Norprogesterone without 17-alpha-Ethinyl Group II: Dienogest from a pharmacodynamic point of view. *Drugs Today* 1995; 31: 517–36.

12. SGGG Expertenbrief No. 35. Thromboembolierisiko unter hormonaler Kontrazeption. http://sggg.ch/files/fckupload/file/2_Fachpersonen/Expertenbriefe/deutsch/35_Expertenbrief_2013.pdf.

Weitere Informationen:



Science For A Better Life

Bayer (Schweiz) AG
Grubenstrasse 6
CH-8045 Zürich
E-Mail: info@bayer.ch

L.CH.WHC.02.2015.0748-DE/FR

Kurzfachinformation Valette®: **Z:** Dragée 2 mg Dienogest (DNG) + 0,03 mg Ethinylestradiol. Hilfsstoffe: Excipients pro compresso obducto. **I:** Orale Kontrazeption (OC) **D:** 1 Drag./Tag an 21 aufeinanderfolgenden Tagen, anschl. 7-tägige Einnahmepause. **KI:** Arterielle/venöse thrombotische/-embolische Ereignisse (ATE/VTE) einschl. Prodromi, schw./multipl. Risikofaktoren für venöse/arterielle Thrombosen, Migräne m. fokal-neurol. Sympt.; Diabetes mellitus m. Gefässveränderungen; schw. Lebererkrankung m. abnormen Leberfunktionsparametern; gut-/böartige Lebertumore; Sexualsteroid-beeinflusste Malignome, ungeklärte Vaginalblutung, SS, Überempf. geg. einem d. Inhaltsstoffe. **VM:** s. u. wichtige Sicherheitsinfo. **IA:** IA zwischen CHC u. a. Arzneimitteln können zu Durchbruchblutungen u./o. Versagen d. kontrazeptiven Schutzes führen. CYP3A4-Enzym-Induktoren (z. B. Phenytoin, Barbiturate, Primidon, Carbamazepin, Rifampicin), HIV-Protease-Inhibitoren (z. B. Ritonavir), nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer (z. B. Nevirapin), Johanniskrautpräparate (Hypericum) + längerfristige Antibiotikatherapien (> 10 Tage) können d. kontrazeptive Wirkung beeinträchtigen; d. pharmakologische Wirkung v. Analgetika, Antidepressiva, Antidiabetika, Antimalariamittel, Benzodiazepine, β -Blocker, Kortikosteroide, orale Antikoagulantien, Cyclosporin, Lamotriglin + Theophyllin kann beeinflusst werden. **SS/S:** Schwangerschaft KI. Stillzeit nicht anwenden. **UW:** *Häufig:* Kopfschm., Brustschm., *Gelegentliche & seltene* UW siehe FI. **P:** 1×21, 3×21, 6×21. **Liste B.** Stand März 2014. *Weiterführende Info. entnehmen Sie bitte der FI auf www.swissmedinfo.ch.* Bayer (Schweiz) AG, Grubenstrasse 6, 8045 Zürich. www.verhuetungsinfo.ch.

Wichtige Sicherheitsinformationen zu Valette®: **VM:** Vor Beginn/Wiederaufnahme d. Anw. eines kombinierten hormonalen Kontrazeptivums (CHC) sollte eine sorgf. Eigen-/Fam.-Anamnese + körperliche Untersuchung unter Berücksichtigung d. KI + VM durchgeführt werden + halb- bis jährlich wiederholt werden. Epidemiolog. Studien deuten darauf hin, dass bei Frauen unter CHC ein erhöhtes Risiko für VTE/ATE besteht. Das Risiko für VTE ist im 1. Anwendungsjahr am höchsten (sowohl bei erstmaliger als auch bei erneuter Einnahme eines CHC). In 1–2 % der Fälle verläuft eine VTE letal. Für DNG-Präparate ist d. Datenlage nicht ausreichend für Vergleiche des VTE-Risikos mit anderen CHCs. Betr. Symptome/Risikofaktoren siehe FI. Einige epidemiolog. Untersuchungen deuten auf ein erhöhtes Zervixkarzinom-Risiko unter Langzeiteinnahme von CHC hin. Das relative Risiko (RR = 1,24) für d. Auftreten eines Mammakarzinoms ist unter CHC Einnahme leicht erhöht. **Sofortiges Absetzen bei:** 1. Auftreten/Exazerbation migräneartiger/starker Kopfschm., plötzl. Seh-, Hör-, Sprech-/sonstige Wahrnehmungsstör., 1. Anz. thromboembolischer Ereignisse, mind. 4 Wochen vor geplanter OP + während Immobilisation, signifik. Blutdruckanstieg (wiederholte Messung), Ikterus, Hep., generalisiertem Pruritus, starke Oberbauchschm./Lebervergr., SS/V.a. SS. L.CH.WHC.11.2014.0708-DE/FR

Actualités de Bayer HealthCare

Une nouveauté qui a fait ses preuves: Valette® Désormais également disponible en Suisse

Le contraceptif oral combiné Valette® (2 mg de diénogest/30 µg d'éthinylestradiol), qui a déjà fait ses preuves depuis des années dans d'autres pays, est désormais disponible aussi en Suisse [1, 2]. Ainsi, les femmes peuvent choisir comme première méthode de contraception une pilule fiable qui les protège d'une grossesse et qui offre des avantages supplémentaires, notamment sur le profil des saignements [1, 3].

La femme d'aujourd'hui souhaite avoir dès le début une méthode de contraception à la fois simple d'utilisation, bien tolérée et très fiable. Un autre aspect prioritaire relatif aux exigences envers une méthode de contraception est celui des effets stabilisateurs, par exemple sur le profil des saignements ou la dysménorrhée. Enfin, la contraception doit pouvoir être assurée à un prix abordable [4].

Expériences positives dès le début

La nouvelle option contraceptive Valette® (2 mg de diénogest/30 µg d'éthinylestradiol), répondant aux nombreuses exigences des utilisatrices, est disponible depuis peu en Suisse [1]. On dispose déjà d'un recul considérable de 20 ans pour cette préparation, puisque Valette® est commercialisée en Allemagne depuis 1995 et y est la pilule la plus souvent prescrite (génériques compris) [2]. Valette® s'appuie donc sur une expérience d'utilisation de plus de 10 millions d'années-femmes [5].

Une contraception simple et fiable

Le schéma de prise de Valette® est simple: une pilule par jour pendant 21 jours consécutifs [1], puis 7 jours d'intervalle sans prise avant de commencer le prochain emballage d'un mois. Si la prise de la pilule a été oubliée plus de 12 heures après l'heure

habituelle, la pleine efficacité n'est plus garantie [1]. Valette® est la première et seule pilule disponible en Suisse qui ne contienne ni gluten, ni lactose [1].

Valette® contient de l'éthinylestradiol (EE) et le progestatif diénogest (DNG) [1], un dérivé de la nortestostérone exerçant un effet puissant sur l'endomètre et offrant l'effet antiandrogénique le plus puissant de tous les progestatifs utilisés dans des pilules contraceptives [1, 6–9].

L'efficacité contraceptive de Valette® repose sur des effets multiples: elle agit principalement en inhibant la maturation de l'ovule et de l'ovulation. En plus, la glaire cervicale est épaissie, ce qui rend le passage des spermatozoïdes plus difficile. Il en résulte une très grande fiabilité contraceptive. L'indice de Pearl de Valette® est de 0,16 dans le cas d'une utilisation parfaite et de 0,43 avec prise en compte des erreurs d'utilisation [1].

Effets positifs sur le profil des saignements

À côté d'une protection contraceptive fiable, Valette® offre des effets positifs sur le profil des saignements. Ainsi, les effets puissants du DNG sur l'endomètre se traduisent généralement par des règles régulières dont l'abondance et la durée diminuent au cours de l'utilisation de Valette® [1, 3, 10]. Une aménorrhée n'est cependant observée que chez un faible pourcentage des utilisatrices (Fig. 1).

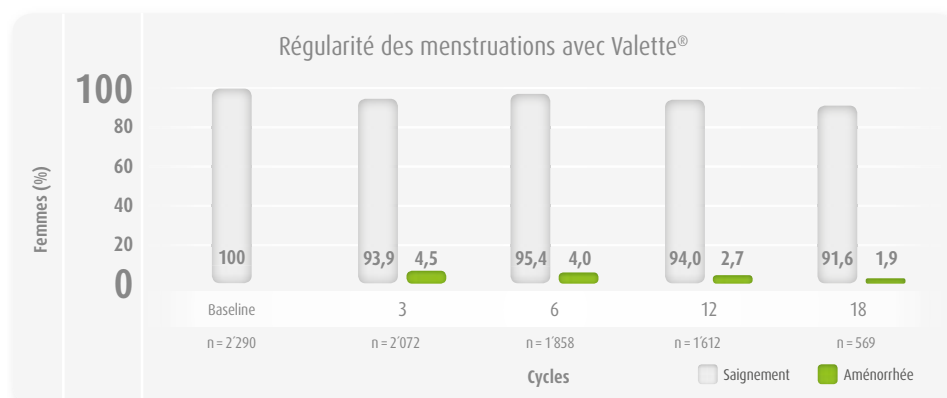


Figure 1: L'utilisation de Valette® conduit à un profil menstruel régulier avec une faible proportion d'utilisatrices n'ayant plus de règles. Adapté d'après [3].

La proportion d'utilisatrices ayant des saignements intermenstruels ou spottings reste faible et diminue continuellement avec la durée d'utilisation (8,0 % au début, 7,5 % après 3 cycles, 1,8 % après 18 cycles) [3].

Dans une étude allemande de phase III, le pourcentage des femmes souffrant de dysménorrhée a baissé de 28,8 % initialement à 12,9 % au cours du premier cycle de traitement. À partir du 6^e cycle, toutes les femmes ont indiqué ne pas avoir de douleurs [3]. Dans une étude postcommerciale, une dysménorrhée avait été rapportée initialement par 189 des participantes (nouvelles utilisatrices de la pilule ou ayant utilisé une autre pilule auparavant). 132 d'entre elles (70 %) ont constaté une amélioration sous Valette® [10].

Apprécié par les utilisatrices

Valette® s'est avéré être bien tolérée [1]. Les risques, contre-indications et interac-

tions possibles doivent être pris en compte avant de prescrire Valette®. Des études épidémiologiques suggèrent une association éventuelle entre la prise de contraceptifs hormonaux œstro-progestatifs et un risque accru de maladies thromboemboliques artérielles ou veineuses telles qu'une thrombose veineuse profonde, une embolie pulmonaire, un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral [1]. Ces incidents sont rares, mais peuvent avoir une issue fatale [1]. Ce risque doit être pris en compte lors de la prescription, surtout chez les femmes présentant des facteurs de risque. Les données actuelles disponibles sont insuffisantes pour évaluer définitivement l'impact d'une utilisation d'EE en association avec le DNG [1, 12]. Le risque est cependant au moins aussi élevé qu'avec les préparations contenant du lévonorgestrel [1]. Les effets indésirables fréquents (≥ 1 % à < 10 %) de Valette® englobent des maux de tête et des douleurs mammaires (y compris sensibilité douloureuse des seins) [1].

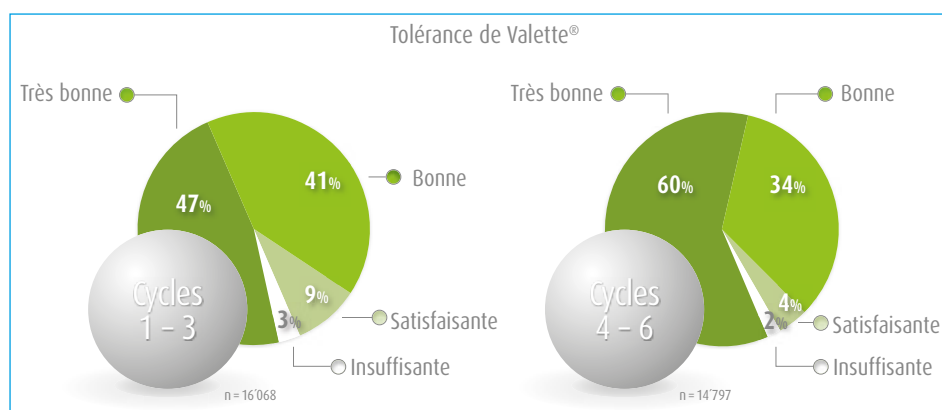


Figure 2: Plus de 90 % des utilisatrices de Valette® ont jugé après 6 cycles d'utilisation que cette pilule était très bien ou bien tolérée. Adapté d'après [10], indications en %.

Les utilisatrices elles-mêmes ont jugé très positivement la tolérance de Valette® dans le cadre de la grande étude post-commerciale (n > 16.000; Fig. 2): après 6 cycles d'utilisation, plus de 90 % des utilisatrices ont jugé que Valette® était très bien ou bien tolérée [10].

En résumé, Valette® permet aux femmes de choisir comme première méthode de contraception une pilule qui les protège de façon fiable contre une grossesse et leur offre plusieurs avantages supplémentaires tout en étant disponible à un prix attractif [1–3].

Valette® en un coup d'œil

Indication	Contraception orale
Dosage	2 mg de dienogest/ 30 µg d'éthinylestradiol
Indice de Pearl	0.16 (utilisation parfaite) 0.43 (erreurs de prise incl.)
Utilisation	Prise en continu pendant 21 jours successifs, puis pause de 7 jours sans prise
Particularité	Sans gluten, ni lactose



- Contraception très fiable [1, 3, 10]
- Effets antiandrogéniques [1, 2]
- Diminution de la dysménorrhée [1, 3, 10]

BIBLIOGRAPHIE:

1. Information professionnelle de Valette®, mise à jour de mars 2014, Swissmedic (institut suisse des produits thérapeutiques), www.swissmedicinfo.ch.
2. Pérez-Campos EF. Ethinylestradiol/dienogest in oral contraception. *Drugs* 2010; 70: 681–9.
3. Moore C, Feichtinger W, Klinger G, et al. Clinical findings with the dienogest-containing oral contraceptive Valette®. *Drugs Today* 1999; 35 (Suppl C): 53–68.

4. Madden T, Secura GM, Nease RF, et al. The role of contraceptive attributes in women's contraceptive decision making. *Am J Obstet Gynecol* 2015 [Epub ahead of print].

5. Klipping C, Duijkers I, Remmers A, et al. Ovulation-inhibiting effects of dienogest in a randomized, dose-controlled pharmacodynamic trial of healthy women. *J Clin Pharmacol* 2012; 52: 1704–13.

6. Oettel M, Breitbarth H, Elger W, et al. The pharmacological profile of dienogest. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1999; 4 (Suppl 1): 2–13.

7. Oettel M, Gräser T, Hoffmann H, et al. The pre-clinical and clinical profile of dienogest. A short overview. *Drugs Today* 1999; 35 (Suppl C): 3–12.

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

9. Ruan X, Seeger H, Mueck AO. The pharmacology of dienogest. *Maturitas* 2012; 71: 337–44.

10. Zimmermann T, Dietrich H, Wisser KH, et al. The efficacy and tolerability of Valette: a postmarketing surveillance study. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1999; 4: 155–64.

11. Oettel M, Carol W, Elger W, et al. A 19-Norprogesterone without 17-alpha-Ethinyl Group II: Dienogest from a pharmacodynamic point of view. *Drugs Today* 1995; 31: 517–36.

12. SSGO Lettre d'experts n° 35. Risque thromboembolique sous contraception hormonale. http://www.sggh.ch/files/fckupload/file/Expertenbriefe/franzoesisch/Letter_d_experts_n_35.pdf.

Informations complémentaires:



Science For A Better Life

Bayer (Schweiz) AG
Grubenstrasse 6
CH-8045 Zürich
E-Mail: info@bayer.ch

L.CH.WHC.03.2014.0599-DE/FR

Information professionnelle abrégée de Valette®:

C: Dragée à 2 mg de diénogest (DNG) + 0,03 mg d'éthinylestradiol. Excipients: excipients pro compressa obducto.
I: Contraception orale (CO). **P:** 1 dragée par jour durant 21 jours consécutifs, puis pause de 7 jours sans prise. **CI:** Événements thromboemboliques artériels/veineux (TEA/TEV), y compris stades préliminaires; facteurs de risque sévères/multiples de thromboses veineuses/artérielles; migraine avec symptômes neurologiques focaux; diabète avec altérations vasculaires; maladie hépatique grave avec paramètres anormaux de la fonction hépatique; tumeur hépatique bénigne/maligne; atteintes malignes dépendantes des hormones stéroïdiennes sexuelles; hémorragies vaginales non expliquées; grossesse; hypersensibilité à l'un des composants. **Pr:** Voir les informations importantes de sécurité ci-dessous. **IA:** Les IA entre les CHC et d'autres médicaments peuvent provoquer des métrorragies et/ou compromettre l'efficacité contraceptive. Les inducteurs du CYP3A4 (p. ex. phénytoïne, barbituriques, primidone, carbamazépine, rifampicine), inhibiteurs de protéase du VIH (p. ex. ritonavir), inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (p. ex. névirapine), préparations à base de millepertuis (*Hypericum*) et antibiothérapies prolongées (> 10 jours) peuvent compromettre l'efficacité contraceptive. Les effets pharmacologiques d'analgésiques, d'antidépresseurs, d'antidiabétiques, d'antipaludéens, de benzodiazépines, de β -bloquants, de corticostéroïdes, d'anticoagulants oraux, de la ciclosporine, de la lamotrigine et de la théophylline peuvent être influencés. **GA:** Grossesse CI. Ne pas utiliser pendant l'allaitement. **EI:** *Fréquents:* céphalées, douleurs mammaires; *EI occasionnels et rares:* consulter l'information professionnelle. **Pr:** 1×21, 3×21, 6×21. **Liste B.** Mise à jour de l'information: mars 2014. Consulter l'information professionnelle sur www.swissmedinfo.ch pour de plus amples informations. Bayer (Schweiz) AG, Grubenstrasse 6, 8045 Zürich. www.infoscontraception.ch.

Informations de sécurité importantes concernant Valette®:

Pr: Avant l'instauration/reprise du traitement par un contraceptif hormonal combiné (CHC), puis tous les 6 à 12 mois au cours du traitement, il faut procéder à une anamnèse personnelle et familiale minutieuse et à un examen médical approfondi en tenant compte des CI + Pr. Des études épidémiologiques indiquent que les femmes sous CHC ont un risque accru de TEV/TEA. Le risque de TEV est le plus élevé durant la 1^{re} année d'utilisation (aussi bien lors de la première utilisation d'un CHC que lors de l'utilisation répétée d'un CHC). La TEV a une issue fatale dans 1–2 % des cas. Les données disponibles concernant les préparations contenant du DNG ne sont pas suffisantes pour estimer leur risque de TEV par rapport à d'autres CHC. Symptômes/facteurs de risques: voir l'information professionnelle. Quelques études épidémiologiques indiquent un risque accru de cancer du col de l'utérus lors d'une utilisation prolongée de CHC. Le risque relatif (RR) de diagnostiquer un carcinome mammaire chez les femmes prenant un CHC était faiblement augmenté (RR = 1,24). **Motifs imposant l'arrêt immédiat:** 1^{er} apparition/exacerbation de maux de tête de type migraineux/d'intensité inhabituelle; troubles visuels, auditifs ou de l'élocution ou autres troubles de la perception apparaissant soudainement; premiers signes d'événements thromboemboliques; 4 semaines au moins avant une intervention chirurgicale programmée et pendant une immobilisation; augmentation significative de la pression artérielle (lors de mesures répétées); apparition d'un ictère, d'une hépatite ou d'un prurit généralisé; fortes douleurs épigastriques ou hépatomégalie; grossesse existante ou présumée. L.CH.WHC.11.2014.0708-DE/FR

Hinweise für Autoren – Richtlinien für die Abfassung von Manuskripten

1. Allgemeines

SPECULUM veröffentlicht Übersichten, Fallberichte, Kurzberichte sowie Kommentare aus allen Bereichen, die die Geburtshilfe, Frauenheilkunde und Strahlenheilkunde betreffen. 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 die Redaktion oder durch externe Begutachter.

2. Aufbau des Manuskripts

Das Manuskript sollte folgende Teile beinhalten:

- Titel der Arbeit (ohne Abkürzungen)
- Vornamen und Namen aller Autoren
- **Einleitung:** Beschreibung von Hintergrund und Zweck der Arbeit. Abkürzungen müssen bei ihrem ersten Erscheinen im Text erklärt werden.
- **Hauptteil:** 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. 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.
- **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 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. BMJ 1982; 284: 1766–70.):

Zeitschriften:

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

Bücher:

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

- **Geschlechterbezeichnung:** Zur leichteren Lesbarkeit der Beiträge wird bei Personenbezeichnungen in der Regel die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils weibliche und männliche Personen gemeint.
- **Rechtschreibung:** Deutsche Rechtschreibung, nach Duden und Pschyrembel.

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. Korrekturfahren

Der federführende Autor erhält nach der Annahme des Manuskriptes 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.

5. Autorenexemplare

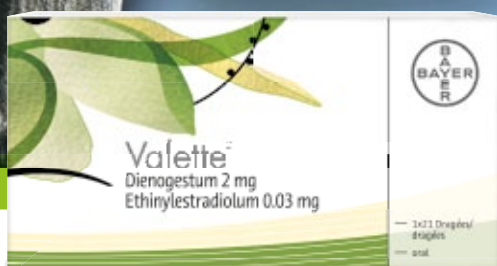
Der federführende Autor erhält 10 komplette Belegexemplare.

**Krause & Pachernegg GmbH,
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10
Tel.: +43 (0) 2231/61258-0
Fax: +43 (0) 2231/61258-10**

Homepage: www.kup.at/speculum



LIEBE UND VERTRAUEN
GEHÖREN ZUSAMMEN. VERHÜTUNG UND
VERTRÄGLICHKEIT AUCH.



Neu: Valette®. Eine gute Erfahrung von Anfang an.^{1,2}

- Sehr zuverlässig verhüten¹
- Antiandrogen wirksam^{1,3}
- Reduziert Dysmenorrhoe^{1,4}



Referenzen: 1. Arzneimittelinformation Valette®, Stand März 2014; Swissmedic Schweizerisches Heilmittelinstitut, www.swissmedicinfo.ch. 2. Klipping C, et al. Ovulation-Inhibiting Effects of Dienogest in a Randomized, Dose-Controlled Pharmacodynamic Trial of Healthy Women. *Journal of Clinical Pharmacology* 2012;52:1704-1713. 3. Palombo-Kinne E, et al. Efficacy of a combined oral contraceptive containing 0.03 mg ethinylestradiol/2 mg dienogest for the treatment of papulopustular acne in comparison with placebo and 0.035 mg ethinylestradiol/2 mg cyproteron acetate. *Contraception* 2009; 79:282-298. 4. Vovk I, et al. Titel (kyrill.). *Women Health (kyrill.)* 2003; (13):58-61.

Kurzfachinformation Valette®: Z: Dragée 2mg Dienogest (DNG) + 0.03mg Ethinylestradiol. Hilfsstoffe: Excipients pro compresso obducto. I: Orale Kontrazeption (OC) D: 1 Drag./Tag an 21 aufeinanderfolgenden Tagen, anschl. 7-tägige Einnahmepause. **KI:** Arterielle/venöse thrombotische/-embolische Ereignisse (ATE/VTE) einschl. Prodromi, schw./multipl. Risikofaktoren für venöse/arterielle Thrombosen, Migräne m. fok. neurol. Sympt.; Diabetes mellitus m. Gefäßveränderungen; schw. Lebererkrankung m. abnormen Leberfunktionsparametern; gut-/bösarartige Lebertumoren; Sexualsteroid-beeinflusste Malignome, ungeklärte Vaginalblutung, SS, Überempf. geg. einem d. Inhaltsstoffe. **VM:** s.u. wichtige Sicherheitsinfo. **IA:** IA zwischen CHC u. a. Arzneimitteln können zu Durchbruchblutungen u./o. Versagen d. kontrazeptiven Schutzes führen. CYP3A4-Enzym-Induktoren (z.B. Phenytoin, Barbiturate, Primidon, Carbamazepin, Rifampicin), HIV Protease Inhibitoren (z.B. Ritonavir), nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer (z.B. Nevirapin), Johanniskrautpräparate (Hypericum) + längerfristige Antibiotikatherapien (>10 Tage) können d. kontrazeptive Wirkung beeinträchtigen; d. pharmakologische Wirkung v. Analgetika, Antidepressiva, Antidiabetika, Antimalariamittel, Benzodiazepine, β -Blocker, Kortikosteroide, orale Antikoagulantien, Cyclosporin, Lamotrigin + Theophyllin kann beeinflusst werden. **SS/S:** Schwangerschaft KI. Stillzeit nicht anwenden. **UW:** Häufig: Kopfschm., Brustschm., Gelegentliche & seltene UW siehe FI. P: 1x21, 3x21, 6x21. **Liste B.** Stand März 2014. Weiterführende Info. entnehmen Sie bitte der FI auf www.swissmedicinfo.ch. Bayer (Schweiz) AG, Grubenstrasse 6, 8045 Zürich. www.verhuetungsinform.ch.

Wichtige Sicherheitsinformationen zu Valette®: **VM:** Vor Beginn/Wiederaufnahme d. Anw. eines kombinierten hormonalen Kontrazeptivums (CHC) sollte eine sorgf. Eigen-/Fam.-Anamnese + körperliche Untersuchung unter Berücksichtigung d. KI + VM durchgeführt werden + halb- bis jährlich wiederholt werden. Epidemiolog. Studien deuten darauf hin, dass bei Frauen unter CHC ein erhöhtes Risiko für VTE/ATE besteht. Das Risiko für VTE ist im 1. Anwendungsjahr am höchsten (sowohl bei erstmaliger als auch bei erneuter Einnahme eines CHC). In 1-2% der Fälle verläuft eine VTE letal. Für DNG-Präparate ist d. Datenlage nicht ausreichend für Vergleiche des VTE-Risikos mit anderen CHCs. Betr. Symptome/Risikofaktoren siehe FI. Einige epidemiolog. Untersuchungen deuten auf ein erhöhtes Zervixkarzinom-Risiko unter Langzeiteinnahme von CHC hin. Das relative Risiko (RR = 1.24) für d. Auftreten eines Mammakarzinoms ist unter CHC Einnahme leicht erhöht. **Sofortiges Absetzen bei:** 1. Auftreten/Exazerbation migräneartiger/starker Kopfschm., plötzl. Seh-, Hör-, Sprech-/sonstige Wahrnehmungsstör., 1. Anz. thromboembolischer Ereignisse, mind. 4 Wochen vor geplanter OP + während Immobilisation, signifik. Blutdruckanstieg (wiederholte Messung), Ikterus, Hep., generalisiertem Pruritus, starke Oberbauchschm./Lebervergr., SS/ V.a. SS. L.CH.WHC.11.2014.0708-DE/FR

Valette®