

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



**Gasteditorial: Gynäkologie und Geburtshilfe –
Ist ein Umdenken erforderlich?**

**Soll die Endokrinologie
wegrationalisiert werden?**

Wohin rollst du, Ei?

Spina bifida – Screening und Prophylaxe

Schwanger trotz Sterilisation

Bayer HealthCare-News
Dienogest – ein besonderes Gestagen
Actualités de Bayer HealthCare
Diénogest – un progestatif particulier

DIÉNOGEST. L'EXPÉRIENCE ISSUE DE LA PRATIQUE.



DANS LE
TRAITEMENT DE
L'ENDOMÉTRIOSE

EN
CONTRACEPTION



DIÉNOGEST

MULTIPLES INDICATIONS^{1,2,3}

BIEN TOLÉRÉ ET ÉPROUVÉ^{1,2,3,4,5}

STABILISE L'ENDOMÈTRE^{6,7}

E2V=valérate d'oestradiol; EE=éthinyloestradiol; DNG=diénogest

RÉFÉRENCES:

1. Information professionnelle de Qlaira®, mise à jour février 2012, Swissmedic (Institut suisse des produits thérapeutiques), www.swissmedicinfo.ch. 2. Information professionnelle de Visanne®, mise à jour novembre 2010, Swissmedic (Institut suisse des produits thérapeutiques), www.swissmedicinfo.ch. 3. Information professionnelle de Valette®, mise à jour mars 2014, Swissmedic (Institut suisse des produits thérapeutiques), www.swissmedicinfo.ch. 4. Mueck A, et al. Why use of dienogest for the first contraceptive pill with estradiol? *Gynecological Endocrinology* 2010;26(2):109-113. 5. 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. 6. Fraser I, et al. Effective treatment of heavy and/or prolonged menstrual bleeding without organic cause: pooled analysis of two multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trials of oestradiol valerate and dienogest. *The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care*, 2011;16:258-269. 7. Oettel M, Carol W, Elger W. A 19-norprogesterone without 17α-ethinyl group II: dienogest from a pharmacodynamic point of view, *Drugs Today* 1995;31:517-536.

Informations professionnelles abrégées de Visanne®, Valette® et Qlaira®:

Visanne®: C: Cpr. à 2 mg de diénogest + excipients. I: Traitement de l'endométriose. P: 1 cpr./jour en prise continue. CI: Thromboembolies veineuses (TEV); maladies thromboemboliques artérielles (TEA); diabète avec altérations vasculaires; maladie hépatique sévère avec paramètres hépatiques anormaux; tumeurs hépatiques bénignes ou malignes; saignements vaginaux non diagnostiqués; hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients. MG: Avant le début/la reprise du traitement: anamnèse complète de la patiente (y compris antécédents familiaux); examen général + gynécologique avec prise en compte des CI + MG, puis contrôles réguliers par la suite; exclusion d'une grossesse; arrêt d'utilisation de contraceptifs hormonaux. Analyse individuelle du rapport avantages-risques avant le traitement: règles trop abondantes, surtout en présence de léiomyomes utérins ou d'un adénomyome utérin; risque d'ostéoporose; dépression; surveillance attentive lors de diabète; follicules ovariens persistants; antécédent de grossesse extra-utérine (incidence accrue de GEU sous progestatifs seuls vs contraceptifs oraux oestro-progestatifs). FR vasc.: Des études épidémiol. ont révélé une faible corrélation entre l'utilisation de progestatifs seuls et un risque accru d'IM ou de thromboembolie cérébrale + un risque légèrement accru de TEV (TVP, EP). Symptômes/FR: voir l'inf. prof. Arrêt immédiat: lors de susp. de TEA/TEV; lors d'hypertension sign.; au moins 4 semaines avant une opération planifiée + pendant une immobilisation; lors d'ictère +/- prurit lié à une cholestase; aggravation d'une dépression préexistante; douleurs épigastriques sévères/hépatomégalie; IA: Les inducteurs du CYP-P450 peuvent réduire l'efficacité thérapeutique. Les inhibiteurs du CYP3A4 tels qu'antifongiques azolés, cimétidine, vérapamil, macrolides, inhibiteurs de protéase, antidépresseurs et jus de pamplemousse peuvent augmenter le taux plasmatique de progestérone. G/A: Ne pas utiliser. EI: Fréquents: prise de poids, nervosité, fluctuations d'humeur, état dépressif, perte de libido, trouble de l'attention, céphalées, migraine, troubles du sommeil, nausée, douleurs abdominales, ballonnements, vomissements, acné, alopecie, douleurs dorsales, symptômes mammaires, kystes ovariens, bouffées de chaleur, asthénie, irritabilité, saignements utérins/vaginaux. Autres EI: voir l'inf. prof. Pr: 2x14, 6x14. Liste B. Mise à jour: nov. 2010.

Valette®: C: Dragées à 2 mg de diénogest (DNG) + 0,03 mg d'éthinylestradiol + excipients. I: Contraception orale (CO). P: 1 dragée/jour durant 21 jours consécutifs, puis pause de 7 jours sans prise. CI, MG, IA, G/A: voir ci-dessous les informations de sécurité importantes. EI: Fréquents: céphalées, douleurs mammaires. EI occasionnels + rares: voir l'inf. prof. Pr: 1x21, 3x21, 6x21. Liste B. Mise à jour: mars 2014.

Qlaira®: C: Comprimés pell.: 2 cpr.: 3 mg de valérate d'oestradiol (E2V), 5 cpr.: 2 mg d'E2V + 2 mg de diénogest (DNG), 17 cpr.: 2 mg d'E2V + 3 mg de DNG, 2 cpr.: 1 mg d'E2V, 2 cpr. placebo. Excipients. I: Contraception orale (CO), traitement d'une hyperménorrhée chez les femmes sans pathologie organique qui souhaitent une CO. P: 1 cpr./jour dans l'ordre indiqué, sans interruption de prise. CI, MG: voir ci-dessous les informations de sécurité importantes. En cas d'hyperménorrhée, un examen du vagin + col utérin à l'aide d'un spéculum ainsi qu'une évaluation échographique de l'épaisseur + état de l'endomètre sont nécessaires pour exclure une cause organique. IA, G/A: voir ci-dessous les informations de sécurité importantes. EI: Fréquents: prise de poids, céphalées, ballonnements, douleurs abdominales, nausées, acné, irrégularité des règles, symptômes mammaires, dysménorrhée, états dépressifs, instabilité émotionnelle, dépression, réduction + perte de la libido. Autres EI voir l'information professionnelle. Pr: 1x28, 3x28, 6x28. Liste B. Mise à jour: février 2012.

Informations de sécurité importantes concernant Valette® et Qlaira®: CI: Événements thromboemboliques artériels/veineux (TEA/TEV), y compris stades préliminaires; prédisposition/facteurs de risque multiples de thromboses veineuses/artérielles (hypertension sévère, dyslipoprotéïnémie sévère, etc.); migraine avec sympt. neur. focaux; diabète avec altérations vasculaires; maladie hépatique sévère avec paramètres hépatiques anormaux; tumeurs hépatiques bénignes ou malignes; malignités influencées par les hormones stéroïdiennes sexuelles; saignements vaginaux non expliqués; hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients. MG: Avant le début/la reprise de l'utilisation: anamnèse complète de la patiente (y compris antécédents familiaux) + examen physique avec prise en compte des CI + MG, et ensuite contrôles tous les 6 à 12 mois. Des études épidémiol. suggèrent que les femmes sous CHC ont un risque accru de TEV/TEA. Le risque de TEV est le plus élevé pendant la 1^{re} année d'utilisation (ou de reprise) d'un CHC. Les TEV ont une issue fatale dans 1 à 2 % des cas. Les données disponibles sur les CHC au DNG sont insuffisantes pour comparer le risque de TEV par rapport aux autres CHC. Symptômes/facteurs de risque: voir l'inf. prof. Certaines études épidémiologiques suggèrent un risque accru de cancer du col utérin lors d'une prise de CHC à long terme. Le risque relatif de cancer du sein est légèrement accru sous CHC (RR = 1,24). Arrêt immédiat dans les cas suivants: 1^{er} apparition/exacerbation de maux de tête sévères/de type migraineux; apparition soudaine de troubles de la vue, de la parole ou d'autres fonctions sensorielles; 1^{ers} signes d'événements thromboemboliques; au moins 4 semaines avant une opération planifiée + pendant une immobilisation; augm. signif. de la tension artérielle (contrôles répétés); ictère, hépatite, prurit généralisé; douleurs épigastriques sévères/hépatomégalie; grossesse établie ou suspectée. IA: Les IA entre une CHC et d'autres médicaments peuvent causer des saignements intermenstruels et/ou un échec de la contraception. Les inducteurs du CYP3A4 (p.ex. phénytoïne, barbituriques, primidone, carbamazépine, rifampicine), inhibiteurs de la protéase du VIH (p.ex. ritonavir), inhibiteurs non nucléosidiques de la TI (p.ex. névirapine), les prép. de millepertuis et les antibiotiques peuvent affecter l'efficacité contraceptive. Les effets pharmacologiques de la ciclosporine, de la lamotrigine et d'autres médicaments peuvent être influencés; consulter les inf. prof. des co-médications. G/A: Contre-indiqué pendant la grossesse. Ne pas utiliser pendant l'allaitement.

Veuillez consulter l'information professionnelle sur www.swissmedicinfo.ch pour de plus amples informations. LCH.WHC.12.2014.0727-DE/FR



Bayer HealthCare

BAYER (SCHWEIZ) AG, GRUBENSTRASSE 6, 8045 ZÜRICH

M. Zygmunt

Gasteditorial: Gynäkologie und Geburtshilfe – Ist ein Umdenken erforderlich? Seite 5

C. EgarterSoll die Endokrinologie in unserem Fach wegrationalisiert werden?
Reproduktionsmedizin als reine Privatmedizin? Seite 7**M. Hengstschläger**

Wohin rollst du, Ei? Seite 9

E. Krampfl-Bettelheim, D. BettelheimSpina bifida – Screening im ersten Trimenon und Prophylaxe
für Folgeschwangerschaften Seite 13**C. Brezinka**

Schwanger trotz Sterilisation – in Österreich kein „wrongful life“ Seite 16

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

Dienogest – ein besonderes Gestagen Seite 19

Diénogest – un progestatif particulier Seite 25

Titelbild: Kinga Chalubinski

IMPRESSUM: **Herausgeber:** o. Univ.-Prof. Dr. Peter Husslein und Univ.-Prof. DDr. Johannes Huber
 Universitätsklinik für Frauenheilkunde, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
Redaktion: Univ.-Prof. Dr. Kinga Chalubinski, Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Abteilung für Geburtshilfe
 und Gynäkologie, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
Medieninhaber, Produktion: Krause & Pachernegg GmbH,
 A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10, Tel. 02231/61258-0, Fax DW 10,
 Homepage: www.kup.at/speculum
Herstellung: Wallig Ennstaler Druckerei und Verlag Ges.m.b.H., A-8962 Gröbming, Mitterbergstraße 36
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 leichten 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.



Eine
besinnliche, ruhige

Weihnachtszeit

wünschen Ihnen

die Herausgeber und die Chefredakteurin des Speculum

P. Husslein

J. Huber

K. Chalubinski

Gasteditorial

Gynäkologie und Geburtshilfe – Ist ein Umdenken erforderlich?

M. Zygmunt

Unser Fach hat in den vergangenen Jahrzehnten eine ununterbrochene Welle der Erfolge erarbeitet und gefeiert. Sie bezogen sich sowohl auf die neuen präventiven und diagnostischen Maßnahmen als auch auf die Neuentwicklung therapeutischer Ansätze. Von den Entwicklungen haben nicht nur die Frauen und deren Nachwuchs profitiert, auch die Leistungserbringer selbst haben eine positive Entwicklung erleben dürfen.

Nun haben die letzten Jahre eine Reihe von sozialen, ökonomischen und politischen Veränderungen mit sich gebracht. Die Gynäkologie und Geburtshilfe bleibt von dem Einfluss dieser Kräfte nicht verschont. Sie verändert unaufhaltsam unsere beschauliche „gynäkologische Welt“. Wir befinden uns seit einiger Zeit an einem Wendepunkt und werden genötigt, zahlreiche Änderungen unseres beruflichen Umfeldes hinzunehmen. Dieser Wendepunkt wirkt zunächst bedrohlich, bringt aber eine Reihe von Chancen mit sich. Er gibt uns eine besondere Möglichkeit, unser Fach stärker zu gestalten, innovativ zu lenken und eine neue Richtung einzuschlagen. Nur so werden wir an die Erfolge der letzten Jahre anknüpfen können!

„What worked before doesn't work today“

Betrachtet man die demographische Entwicklung unserer Gesellschaft, so stellt man fest, dass die Altersstruktur, die Geburtenziffer und die Lebenserwartung in unserer Gesellschaft einem deutlichen Wandel unterlegen sind. Diese demographische Veränderung stellt unser Fach wie kaum ein anderes vor besondere Herausforderungen. Zum einen wird durch stagnierende oder gar rückläufige Geburtenzahlen die Nach-

frage nach geburtshilflichen Leistungen schrumpfen. Zum anderen werden unsere Reihen mit neuen und ungewöhnlichen Alters- und Geschlechterstrukturen konfrontiert. Betrachtet man ausschließlich den stationären Versorgungsbereich, so sind heute über 70 % der angestellten Ärzte älter als 40 Jahre. Im ambulanten Bereich sind es gar 96 %. Auch nimmt die Anzahl der weiblichen Mitarbeiter stetig zu. In der Altersgruppe der unter 40-Jährigen sind es heute bereits 78 %. Ihre Anforderungen an das Arbeitsumfeld sind gut nachvollziehbar und dürfen nicht unterschätzt werden. Die neuen Generationen der selbstbewussten, hierarchieablehnenden Kolleginnen und Kollegen verändern den Alltag in unseren Kliniken und Ordinationen. Sie akzeptieren die alten Anreizsysteme nicht, stellen neue Anforderungen an den Arbeitsplatz und schätzen gleichzeitig sehr viele, fast vergessene konservative Werte. Wir haben uns darauf bereits einstellen dürfen und die daraus resultierenden Herausforderungen adressiert.

Wenn man den Prognosen Glauben schenken sollte, so wird auch die Nachfrage nach stationären gynäkologischen Leistungen in den kommenden Jahren abnehmen. Betrachtet man die Veränderung der Anzahl der Fälle der letzten Jahre, so stellt man fest, dass sie in wenigen Jahren in unserem Fach um fast 2 % geschrumpft ist. Vergleichend dazu hat die Anzahl der neurologischen Patienten um fast 30 % und die der herzchirurgischen Patienten um fast 50 % zugenommen. Eine schwieriger Versorgungsstruktur weisen wenige Fächer auf. Diese Veränderungen haben unmittelbaren Einfluss auf die Erlös- und Kostenstruktur des gesamten Faches und jeder einzelnen Klinik. Auch der ambulante Bereich bleibt von Veränderungen nicht verschont. Die neuen präventiven Ansätze bei Zervixkarzinomen werden hier ihre Spuren

hinterlassen. Eine Abkehr von der Zentralisierung der Patientenversorgung, der Aufbau neuer sektorenübergreifender Versorgungsstrukturen wird nicht möglich sein.

Was müssen wir nun tun, um uns den neuen Herausforderungen zu stellen?

So bedarf es neuer Konzepte der Forschung und Versorgung. Weitgehende fachübergreifende Ansätze mit einem ermuti-

genden Blick über den Tellerrand sind notwendig. Eine breite und ergebnisoffene Diskussion über die Zukunft des Faches muss **jetzt!** stattfinden. Eine „Wagenburgmentalität“ wird uns nicht weiterhelfen können.

Herzlichst Ihr

Dr. med. Marek Zygmunt

*Univ.-Professor für Gynäkologie und Geburtshilfe
an der Universität in Greifswald*

Soll die Endokrinologie in unserem Fach wegrationalisiert werden? Reproduktionsmedizin als reine Privatmedizin?

Ein Kommentar eines Involvierten

C. Egarter

In den 1960er-Jahren konnte durch die Fortschritte in der Labormedizin eine Vielzahl von Hormonen im Blut bestimmt werden. An vielen Universitätskliniken im gesamten deutschsprachigen Raum kam es daraufhin zum Aufbau von Hormonambulanzen und Abteilungen für gynäkologische Endokrinologie. Vor allem die „ersten Retortenbabys“ in den 1980er-Jahren im Rahmen der In-vitro-Fertilisation (IVF) führten zur Ausweitung der gynäkologischen Endokrinologie in Richtung Reproduktionsmedizin und es setzte ein regelrechter Boom innerhalb dieser Spezialisierung ein. Die Entwicklung wurde auch dadurch unterstützt, dass die IVF zumindest in den ersten Jahrzehnten derart gut honoriert wurde, dass sich viele Kollegen aus den Universitäten zurückzogen und lukrative IVF-Institute gründeten. Die scheinbar unbegrenzten finanziellen Möglichkeiten in der Niederlassung lockten den akademischen Nachwuchs dann weiter aus den Universitäten.

In den letzten Jahren wurde jedoch – vor allem in Deutschland, aber auch in Österreich – vermehrt beobachtet, dass die Anzahl der Ordinariate und selbständigen Abteilungen für gynäkologische Endokrinologie kontinuierlich abnahm. Bestehende Abteilungen z. B. in Frankfurt, Freiburg, Berlin oder auch Graz wurden nach Ausscheiden der bisherigen Lehrstuhlinhaber nicht mehr besetzt oder es wurden nur Substrukturen eingerichtet, die diese Aspekte des Faches mitbetreuten.

Der Rückzug der Universitätskliniken aus der gynäkologischen Endokrinologie und Reproduktionsmedizin führte dazu, dass eine angemessene Weiterbildung in diesem essenziellen Teilgebiet unseres Faches im Rahmen der Facharztausbildung in vielen Kliniken nicht mehr möglich ist. Bedauernde Folgen dieser Entwicklung sind dann das Fehlen ausreichender Kenntnisse auf dem Gebiet der gynäkologischen Endokrinologie nach der Facharztausbildung, was sich für die Praxis als besonders ungünstig herausstellt, da viele der täglichen Probleme der Patientinnen in diesem Bereich liegen.

Die gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin hat international mit der Entwicklung neuer molekularbiologischer und -genetischer Verfahren eine enorme Entwicklung gemacht, die in Zukunft vermutlich noch zunehmen wird. Leider sind in Folge der oben dargestellten Entwicklungen zumindest in Deutschland nur einige universitäre Einrichtungen an dieser Forschung beteiligt. Dies führt letztlich aber auch dazu, dass junge Kollegen in der gynäkologischen Endokrinologie keine Perspektive mehr sehen und sich wissenschaftlich aus diesem Bereich zurückziehen.

Eine zusätzliche Folge des Rückzugs ist, dass nicht ausreichend kompetent vertretene Bereiche von anderen Fächern übernommen werden. Internistische Endokrinologen kümmern sich zunehmend um gy-

näkologisch-endokrinologische Fragestellungen, das PCO-Syndrom ist beispielsweise an vielen Standorten bereits in fester Hand der internistischen Endokrinologen.

Die fehlende Forschung und adäquate Weiterbildung und Rekrutierung des Nachwuchses wird – spätestens wenn die großen IVF-Institute vor der Frage der Nachfolge stehen – auch den Betreibern bewusst werden.

Ein weiterer, in diesem Zusammenhang wichtiger Aspekt muss allen ebenso bewusst sein: Das „European Board and College of Obstetrics and Gynecology“ (EBCOG) – verantwortlich für die Ausbildung in unserem Fach – sieht für das Gesamtfach Geburtshilfe und Gynäkologie die Endokrinologie und Reproduktionsmedizin als integralen Bestandteil an. Die Anerkennung als Ausbildungszentrum wird von dieser europäischen Dachorganisation nur unter der Voraussetzung ermöglicht, wenn auch die Ausbildung in gynäkologischer Endokrinologie und Reproduktionsmedizin gewährleistet ist.

Darüber hinaus gilt es aber zu bedenken, dass sehr viele aktuelle Themen der politischen und gesellschaftlichen Auseinandersetzung in den Bereich der Reproduktionsmedizin fallen oder ihn partiell berühren. Zu nennen sind z. B. die Diskussion um Stammzellen, die genetische Präimplantationsdiagnostik (PID), die Eizellspende bzw. gespaltene Elternschaften. Es ist eigentlich schwer vorstellbar, dass bei all diesen Themen die Universität „ihre Sprache verliert“.

Die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe hat diese Situation, die das Gesamtfach gefährdet, erkannt und seit Längerem eine Strukturkommission eingesetzt, die prüfen soll, ob man an jeder Universitäts-Frauenklinik eine selbständige Abteilung mit eigenem Budget einrichten kann. Hierbei werden Fragen zur Wirtschaftlichkeit, zur Bereitstellung eines ausreichend großen Assistenten- und Oberarzt-pools und Fragen zur Grundausstattung diskutiert.

In Österreich gibt es zumindest in Wien und Innsbruck noch eigene endokrinologische Abteilungen und Innsbruck wird sogar demnächst als eigenes Ordinariat nach der Emeritierung von Kollegen Wildt ausgeschrieben. Dies gibt Anlass zur Hoffnung, denn es wäre fatal, wenn wir die Fehlentwicklungen beschreiten würden, an deren Korrektur die Deutsche Fachgesellschaft zurzeit mühevoll arbeitet.

Unterstützen Sie, so Sie an dieses Konzept des Gesamtfaches glauben, unsere Initiativen, die den Erhalt der Endokrinologie und Reproduktionsmedizin im Gesamtfach verfolgen, mit allen Kräften!

Korrespondenzadresse:

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

Wohin rollst du, Ei?*

M. Hengstschläger

Zur „Optimierung“ des Menschen: Paradigmenwechsel durch genetische Eingriffe in die Keimbahn. Über die Möglichkeiten der Gentherapie – in einer aus meiner Sicht hoffentlich nie eintretenden Zukunft.

Ein Grundziel sexueller Fortpflanzung ist die Erhaltung beziehungsweise die Steigerung von genetischer Diversität. Durch bestimmte unter dem Begriff Rekombination zusammengefasste Prozesse wird dabei Sorge getragen dafür, dass die Nachkommen genetisch anders sind als die Eltern und auch zwischen den Mitgliedern einer Generation ein signifikantes Maß an genetischer Verschiedenartigkeit existiert. Abgesehen von zwei eineiigen Zwillingen ist das Genom eines Menschen einzigartig. Andererseits ist der genetische Unterschied zwischen zwei Menschen, wenn man ihn in Prozent der gesamten DNA ausdrückt, eigentlich auch wieder nur gering. Aber eben signifikant und relevant, sodass es sich dabei gemeinsam mit den für jeden Menschen individuellen Umwelteinflüssen aller Art (die auch bei eineiigen Zwillingen natürlich nicht gleich sind) um die beiden Komponenten handelt, die die Basis menschlicher Individualität bilden. Gemeinsam mit der genetischen Vielfalt aller Organismen ist diese genetische Individualität des Menschen auch Teil des evolutiven Konzepts, höchstmögliche Resilienz gegenüber neuen Umweltbedingungen dadurch aufrechtzuerhalten, dass man eben möglichst viele „genetische Antworten“ parat hat.

Was Rousseau einmal als „perfectibilité“, als unendlich fortsetzbares Streben des Menschen nach Perfektion, bezeichnete, zieht sich als Motiv durch die ganze Menschheitsgeschichte: der Traum vom „besseren“ Menschen. Der Mensch kommt gewissermaßen unfertig, mit seinen genetischen Anlagen, auf die Welt, und seine „Vollendung“ ist der auf ihn einwirkenden Um-

welt sowie seiner eigenen Tätigkeit überlassen. Der Mensch ist auf seine Gene nicht reduzierbar, er ist das Produkt der Wechselwirkung zwischen Genen und Umwelt. In diesem Prozess stärkt der Mensch seinen Geist etwa durch Lernen und seinen Körper durch körperliche Ertüchtigung. Das Ziel bleibt offen. Die Frage nach dem „Besseren“ muss unbeantwortet bleiben. Geht es immer noch besser? Ist immer mehr aus dem Startkapital zu machen?

Es ist dabei müßig, aber wichtig, klarzumachen, dass diese Aspekte schon deshalb für immer im Unklaren bleiben müssen, weil die Frage nach dem Besseren niemals allgemeine Gültigkeit bekommen kann. Was ist besser als etwas anderes? Es scheitert schon am Grundsätzlichen: Steht für den einen seine geistige Entwicklung im Vordergrund, so für den anderen die körperliche Leistungsfähigkeit. Aber auch innerhalb dieser beiden Kategorien: Legt der eine seinen Fokus auf Geisteswissenschaften, so der andere auf Naturwissenschaften; will der eine sehr stark werden, möchte der andere lieber schnell werden. Auch wenn gesellschaftliche Trends und Mehrheiten immer wieder versuchen vorzugeben, was „besser“ ist, kann, wenn überhaupt, nur das Individuum für sich entscheiden. Und wer sich die aktuell unersättlich scheinenden Ansprüche des Sports nach „höher, schneller, weiter“ vor Augen führt, scheint vielleicht sogar dem Irrtum zu erliegen, dass man das Optimum schon deshalb niemals definieren kann, weil immer noch ein wenig mehr geht.

Waren diese Entwicklungen vielleicht ursprünglich noch der Idee des Erlangens eines Fortpflanzungsvorteils unterworfen, so scheinen sie in diesen Tagen oft

* Nachdruck mit freundlicher Genehmigung aus: Die Presse, Print-Ausgabe, 26.09.2015.

eher nur mehr Modeerscheinungen zu folgen. Dass Modeerscheinungen nicht immer, oder sogar immer seltener, etwas mit Fortpflanzungsvorteilen zu tun haben, wird einem nicht erst klar, wenn man junge Mädchen, einem falschen Schönheitsideal folgend, (ver)hungern sieht. – Um Erklärungen und Definitionen ringend, könnte man den auf den ersten Blick einfach erscheinenden medizinischen Ansatz wählen: Das Optimum ist der gesunde Mensch, im Gegensatz zum kranken. Umso mehr man darüber nachdenkt, umso mehr wird einem aber bewusst, dass auch dieser Ansatz nicht wirklich Klarheit schaffen kann. Die Grenzen zwischen „krank“ und „gesund“ sind nur schwer zu ziehen, weil eigentlich immer fließend. Ab wann ist zu klein zu klein, und ab wann ist zu groß krank? Und was ist krank oder eigentlich einfach nur anders?

Und doch sind es gerade die Errungenschaften der Medizin, die in den vergangenen Jahrzehnten die Tür für das Erreichen neuer Stufen des „Optimalen“ geöffnet haben. Als Konsequenz des so erfolgreichen medizinischen Fortschritts stehen dem Arzt heute immer mehr Therapeutika und medizinische Interventionen zur Verfügung – alle eigentlich dafür entwickelt, den gesunden (Ur-) Zustand beim Kranken wiederherzustellen. Aber viele genau jener Entwicklungen ermöglichen es dem gesunden Menschen heute, seine individuellen Grenzen des Optimums auch zu verschieben. Das Enhancement des Menschen hat bereits begonnen.

In Zeiten eines härter werdenden Konkurrenzkampfes ist die körperliche und geistige Leistungsfähigkeit sowohl für die soziale Anerkennung als auch für das berufliche Weiterkommen von immer größer werdender Bedeutung. Viele verschiedene Strategien stehen dem Einzelnen heute zur Verfügung, um im Zuge seiner Selbstoptimierung das „Optimale“ aus dem Gegebenen zu machen. Der Begriff Enhancement wird hierbei oft für den Versuch verwendet, die Grenzen des biologisch Gegebenen ein wenig zu verschieben. Biohacking ist der Oberbegriff für eine Lebenseinstellung, die grundsätzlich darauf aus ist, das biologische Rüstzeug des Menschen immer besser zu nutzen, es vielleicht sogar zu verbessern. Die Selbstoptimierung des Menschen ist untrennbar mit seiner Selbstvermessung (Quantified Self) verbunden. Sind Apps, die eine permanente Überwachung und damit

etwa auch eine Steigerung des Fitnessprogramms ermöglichen, längst weltweit in täglicher Anwendung, so sind Brain Computer Interfaces, obwohl schon vor über 40 Jahren entwickelt, heute immer noch hauptsächlich der Forschung vorbehalten.

Doch auch ihre alltägliche Anwendung steht bereits vor der Tür. Brain Computer Interfaces übermitteln Signale des menschlichen Gehirns – gemessen über Sensoren, die auf die Kopfhaut gesetzt werden – direkt an Computer. In Zukunft könnte der eine oder andere auch darüber nachdenken, sich solche Sensoren fix implantieren zu lassen. Es gibt ja auch schon erste Unternehmen, die Brain Computer Interfaces anbieten und versprechen, damit die Gehirnleistung ihrer Klienten über Monitoring und Üben zu optimieren. Auch hier war und ist die ursprüngliche Motivation eine therapeutische Anwendung, wenn etwa geforscht wird, durch diese Interfaces es gelähmten Patienten zu ermöglichen, Prothesen zu steuern. Aber nur so ein Gedanke: Würden Sie über Brain Computer Interfaces mit Ihrem Auto verbunden sein, würde der Steuerungscomputer vielleicht eines Tages einfach das Anspringen Ihres Autos blockieren, sollten Sie zu müde oder gar alkoholisiert sein. Im medizinischen Zusammenhang verfolgt der Patient mit seiner Selbstvermessung meist das Ziel, nicht mehr korrekt/ideal ablaufende Körperprozesse beispielsweise durch die Insulinpumpe bei Diabetes, Neuro-Implantate bei Parkinson oder Cochlea-Implantate bei Gehörlosigkeit wieder zu normalisieren.

Solch eine „Wiederherstellung des physiologisch normalen Zustandes“ ist das Grundkonzept vieler medikamentöser Therapien. Es ist wohl nicht notwendig zu betonen, für wie wichtig und richtig man diesen Ansatz der Medizin halten muss. Enhancement beschreibt den Einsatz von Interventionen, Medikamenten, Konzepten aller Art mit dem Ziel, mehr als das „physiologisch Normale“ damit zu erreichen. Das Medikament Ritalin (von seinem Erfinder Leandro Panizzon nach seiner Frau Rita so benannt) wird heute weltweit eingesetzt, um hyperaktiven Kindern mit ADHS zu mehr Leistungs- und Konzentrationsfähigkeit zu verhelfen. Aufgrund seiner konzentrationssteigernden Wirkung wird Ritalin heute aber auch weltweit von Millionen Menschen genommen, um im Beruf einfach leistungsstärker sein zu können. Sogenannte Nootropika, Kombinationen von Piracetam-Derivaten mit Koffein,

Mineralien und B-Vitaminen, werden heute vom Silicon Valley bis zur Wall Street gerne konsumiert. Doping am Arbeitsplatz: Die Hersteller versprechen ja auch, dass durch die Einnahme dieser Hirnbooster die Konzentrations- und Aufnahmefähigkeit gesteigert wird. Eine Vielzahl von solchen kognitiven Enhancern ist weltweit im Einsatz, nicht selten in Kombination mit Antidepressiva, die in diesem Fall nicht therapeutisch gegen Depressionen eingesetzt werden, sondern lediglich allgemein stimmungsaufhellend wirken sollen. Ob Medikamente, Implantate oder Prothesen – viele medizinische Entwicklungen, deren therapeutischer Nutzen unumstritten ist, werden in Zukunft Teil des Selbstoptimierungsmarktes des Menschen werden. Dieser weltweite Trend dürfte nicht aufzuhalten zu sein.

Veränderungen im menschlichen Genom, sogenannte Mutationen, können dazu führen, dass es bei deren Trägern zur Entwicklung bestimmter Erkrankungen kommt. Mehrere Tausend Gene des Menschen können, wenn sie bestimmte Mutationen aufweisen, kausal mit der Entstehung von Erkrankungen assoziiert sein. Das Fach „Medizinische Genetik“ beschäftigt sich einerseits mit der Erforschung dieser Erkrankungen mit dem Ziel, wirkungsvolle Therapien oder im noch besseren Fall maßgeschneiderte prophylaktische Konzepte zu entwickeln. Andererseits gehört es zum Aufgabengebiet der medizinischen Genetik, Patienten und ihren Familien durch diagnostische und beratende Maßnahmen zur Seite zu stehen. Auch dabei ist es der Idealfall, dass sich aus dieser Arbeit entsprechende therapeutische Maßnahmen ableiten lassen. Hier muss allerdings klargestellt werden, dass für eine viel zu große Zahl an genetischen Erkrankungen wirkungsvolle therapeutische Konzepte noch nicht zur Verfügung stehen. Die Hoffnung, das „defekte“ Gen durch Gentherapie „reparieren“ zu können, musste bis vor Kurzem noch als unrealistisch eingestuft werden.

Ganz aktuelle Forschungsergebnisse haben allerdings zur Entwicklung neuer methodischer Ansätze (Gene Editing oder Genome Editing) geführt, die die zukünftigen Möglichkeiten der Gentherapie in einem völlig neuen Licht erscheinen lassen. Mithilfe dieser neuen Methoden ist es in Zukunft möglich, ganz gezielt „defekte“ Genabschnitte in menschlichen Zellen zu korrigieren – eben durch korrekte DNA-Ab-

schnitte zu ersetzen. Diese neuen Ansätze des Gene Editing sind heute noch in keiner Weise ausgereift, und es muss noch einige Forschung betrieben werden, um sie routinemäßig, möglichst risikolos und nebenwirkungsarm in der Humantherapie einsetzen zu können. Die Mehrheit der Genetiker ist freilich optimistisch, dass diese Technologie dieses anwendbare Niveau erreichen wird.

Würde solch eine Korrektur nur bestimmte Zellen oder ein bestimmtes Organ eines Menschen betreffen, spricht man von somatischer Gentherapie. Somatisches Gene Editing, in den entsprechenden Körperzellen zur Anwendung gebracht, könnte beispielsweise bei bestimmten Muskelkrankungen ein mobiles Leben ermöglichen. Somatische Gentherapie im Sinne der „Wiederherstellung eines normalen physiologischen Zustandes“ ist ohne Zweifel der medizinisch wertvolle und für Patienten wünschenswerte Arm dieser neuen Entwicklungen.

Um es gleich im Sinne des oben diskutierten Enhancement weiterzudenken, könnten vielleicht solche genetischen Eingriffe einmal nicht nur die Korrektur, sondern eben auch die Verbesserung der Muskelleistung im Sinne haben. Die Idee solch eines Gendopings für bessere sportliche Leistungen, für den beruflichen Vorteil oder schlicht zur persönlichen Selbstoptimierung ist nicht neu – neu und mit Sicherheit effizienter einsetzbar wären nur die weiterentwickelten Gentechnologien. Gerade weil der Mensch, wie erläutert, stets das Produkt aus der Wechselwirkung zwischen Genetik und Umwelt ist und viele der vielleicht im Interesse eines Genetic Enhancements stehenden Eigenschaften des Menschen multifaktoriell gesteuert sind, ist das damit erreichbare Ergebnis wohl nur schwer vorhersehbar. Aber viel Forschungs- und Entwicklungsarbeit, stets in Kombination mit der Selbstvermessung des Menschen, könnte eines Tages zu dem einen oder anderen gewünschten und auch erreichbaren Selbstoptimierungseffekt führen. Das Spektrum solcher Enhancement-Anwendungen, vielleicht sogar von bestimmten körperlichen Überfähigkeiten bis zu spezifischen Hirnspitzenleistungen, scheint selbst mit den heute noch anzuführenden Einschränkungen geradezu grenzenlos.

Genetische Eingriffe, sehr früh am Embryo durchgeführt, würden schließlich, im

Gegensatz zum beschriebenen somatischen Einsatz, alle Zellen dieses Menschen betreffen. Eine solche Strategie wird als Keimbahntherapie bezeichnet, weil dabei die Keimzellen (Spermien respektive Eizellen) des Menschen auch von der genetischen Korrektur betroffen wären. Während die somatische Gentherapie nur den einen behandelten Menschen betrifft, würden Eingriffe in die Keimbahn alle Zellen des behandelten Menschen – und auch alle seine Nachkommen! – betreffen. Neben anderen Argumenten ist die Tatsache, dass die Auswirkungen auf alle Generationen an Menschen danach nicht absehbar sind, eine Begründung für die aktuelle internationale mehrheitliche Ablehnung von Keimbahneingriffen. Es gibt aber auch Befürworter von Genome Editing zum Zwecke der Keimbahntherapie. Ob es jemals auch Befürworter von Genetic Enhancement eines Menschen in seiner Gesamtheit und für seine Nachkommen geben wird?

Genetische Eingriffe als Instrument für Enhancement, so utopisch das heute anmuten mag, würden in einer nur schwer vorstellbaren und aus meiner Sicht hoffentlich nie eintretenden Zukunft die bisherige Ebene der Möglichkeiten zur Optimierung des Menschen erstmals in der Geschichte verlassen – und das eigentlich gleich um drei Stufen hinauf oder, je nach Blickwinkel, hinunter.

Erstens wären genetische Eingriffe am Embryo keine Form von Selbstoptimierung wie die vielen der oben genannten Ansätze von Ritalin zu Neuro-Implantaten. Viel-

mehr kann der Mensch, der später die Konsequenzen dieser Optimierung trägt, in den Entscheidungsprozess nicht eingebunden sein, und es handelt sich also um die Optimierung durch Dritte, wenn man so will um Fremdoptimierung. Zweitens würde es sich dabei erstmals nicht wie bisher um eine Beeinflussung von außen durch exogene Umwelteinflussnahmen, sondern um eine endogene Einflussnahme auf das biologische Grundgerüst des Menschen handeln. Die dritte Ebene würde gewissermaßen nicht durch einen nächsten Schritt, sondern vielmehr durch unendlich viele Schritte erreicht werden: Würde es sich nämlich um einen genetischen Eingriff in die Keimbahn handeln, wäre es nicht die Optimierung eines Einzelnen, wie es bei den heute bereits angewandten Methoden der Selbstoptimierung der Fall ist, sondern die Optimierung würde jeden Nachkommen betreffen.

Genetische Eingriffe in die Keimbahn zum Zwecke des Enhancement wären also, im Gegensatz zu den heute gängigen Ansätzen am Optimierungsmarkt, nicht die exogene Selbstoptimierung eines Menschen, sondern die endogene Fremdoptimierung der gesamten Menschheit.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof.

Mag. Dr. Markus Hengstschläger

Institut für Medizinische Genetik

Medizinische Universität Wien

A-1090 Wien, Währinger Straße 10

E-Mail:

markus.hengstschlaeger@meduniwien.ac.at

Spina bifida – Screening im ersten Trimenon und Prophylaxe für Folgeschwangerschaften

E. Krampfl-Bettelheim, D. Bettelheim

Eine rezent veröffentlichte Studie konnte jetzt in einem prospektiven Setting zeigen, dass mittels Ultraschall bereits am Ende des ersten Trimenons, im Rahmen des Combined Tests, so gut wie alle Fälle von offener Spina bifida entdeckt werden können. Spina bifida gehört zu den Neuralrohrdefekten, die mit einer Inzidenz von etwa 1:1000 Schwangerschaften neben Herzfehlern zu den häufigsten Fehlbildungen gehören. Bis vor wenigen Jahren wurde die Diagnose einer Spina bifida typischerweise beim Organscreening gestellt.

Die meisten Fälle von Neuralrohrdefekten können durch ausreichend hohe Folsäurespiegel verhindert werden. In Österreich sind Grundnahrungsmittel nicht mit Folsäure angereichert, daher ist eine Prävention nur durch präkonzeptionelle Einnahme von Folsäuretablets möglich.

Neuralrohrdefekte entstehen durch eine Dysraphie (Verschlussstörung) des Neuralrohres. Das Neuralrohr schließt sich normalerweise zwischen dem 21. und 28. Tag *post conceptionem*, das ist eine Woche nach Ausbleiben der Regel.

Risikofaktoren sind Epilepsie, die Einnahme von Valproinsäure, Methotrexat oder Vitamin-A- und Folsäuremangel.

Der Neuralrohrdefekt im Bereich des kranialen Fetalpoles wird als Anenzephalie bezeichnet. Bei dieser Fehlbildung ist die Schädeldecke nicht verschlossen, es fehlen Kopfhaut, Hirnhäute und unterschiedliche Anteile des Gehirns; die Prognose dieser Kinder ist infaust, die Lebenserwartung nach der Geburt beträgt nur wenige Tage.

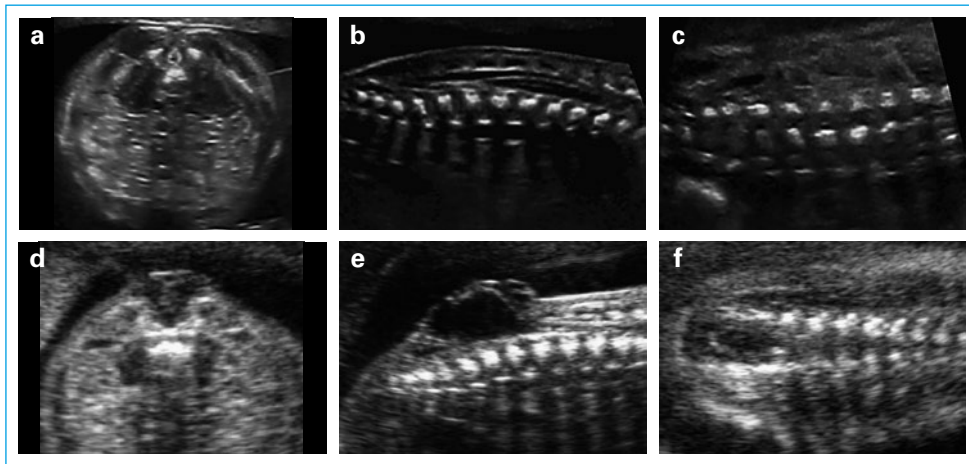
Die kaudale Ausprägung, die Spina bifida, macht rund 50 % aller Neuralrohrdefekte aus. Es gibt 3 Ausprägungsgrade:

- Bei einer Spina bifida occulta ist die Haut geschlossen und es besteht ein kleiner Defekt in der Wirbelsäule.
- Bei einer Meningocele sind die Hirnhäute durch einen Wirbelsäulendefekt nach außen gestülpt.
- Myelomeningocele bedeutet, dass Hirnhäute und Rückenmark durch einen Wirbelsäulendefekt nach außen gestülpt sind. Das ist die schwerwiegendste Form, die mit anhaltenden neurologischen Störungen assoziiert ist.

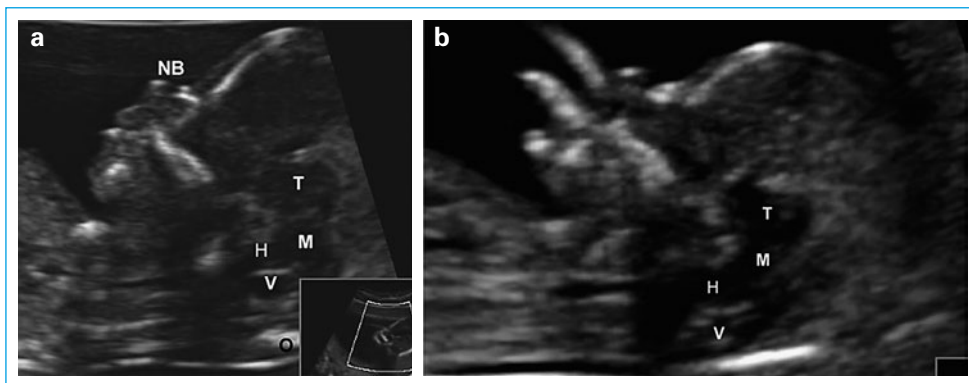
Zum Zeitpunkt der Entbindung liegen zwei Drittel aller Feten mit Spina bifida in Beckenendlage. Zur möglichst schonenden Entwicklung wird eine Sectio als Entbindungsmodus bevorzugt. Nach der Entwicklung des Kindes wird ein Sack über dem Defekt angebracht, da erhebliche Infektionsgefahr besteht. Das Kind wird meist in den ersten Lebensstunden operiert.

Kinder mit Spina bifida werden mehrmals operiert. Der Wirbelsäulendefekt wird zunächst mittels Operation primär verschlossen. 60–90 % aller Kinder benötigen eine Behandlung der erweiterten Gehirnv ventrikel mittels Shunt, das bedeutet eine lebenslange Drainage in die Bauchhöhle. Diese Shunts können verlegt sein oder es kann zu Infektionen kommen. Nach 2 Jahren hatten bereits 20 % eine Shunt-Revision, nach 5 Jahren sind es 55 %.

Durch die Operationsnarbe kommt es häufig zu einem Festwachsen des Conus medullaris oder des Filum terminale im Wirbelkanal, sodass bei Wachstumsschü-



1. Wirbelsäule in der Schwangerschaftswoche 22: **(a–c)** Normalbefund im Transversal-, Sagittal- und Coronarschnitt; **(d–f)** Myelomeningocele Normalbefund im Transversal-, Sagittal- und Coronarschnitt.



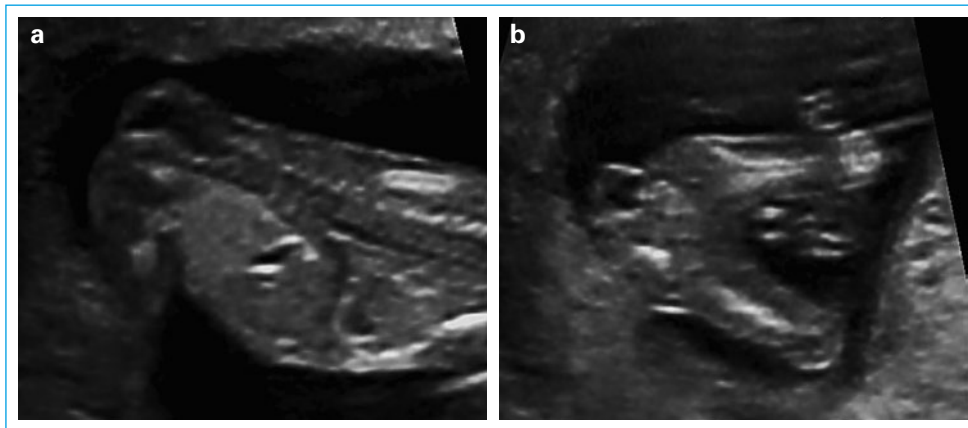
2. (a) Normalbefund in der Schwangerschaftswoche 12. **(b)** Hintere Schädelgrube bei Spina bifida: Der Hirnstamm (H) ist verbreitert, die Cisterna magna obliteriert. T: Thalamus; M: Mesencephalon; H: Hirnstamm; V: 4. Ventrikel; O: Os occipitale.

ben zusätzlich neurologische Probleme wie Tetraparesen, Skoliosen, Rückenschmerzen und Blasenentleerungsstörungen entstehen können. Durch operative Lösung kann eine Besserung erzielt werden.

Zu den Folgen einer Spina bifida gehören sensible und motorische Ausfälle, abnormaler Muskeltonus, fehlende Blasen- und Stuhlkontrolle und sexuelle Dysfunktion. Durch die Chiari-II-Malformation kann es zu Schluck- und Atemstörungen und zu Muskelschwäche kommen. 60 % aller Menschen mit Spina bifida haben auch eine intellektuelle Einschränkung im Sinne von unterdurchschnittlichen kognitiven Leistungen. Aufgrund von endokrinen Dysfunktionen kann es zu schwerer Osteoporose mit Frakturen kommen. Das ist einerseits die Ursache für körperliche Inaktivität und Immobilität, die auf 80 % aller Erwachsenen mit Spina bifida zutrifft, andererseits deren Folge.

Die pränatale Diagnose einer Spina bifida wird mittels Ultraschall gestellt (Abb. 1). Bahnbrechend war die 1986 publizierte Beobachtung, dass praktisch alle Feten mit offener Spina bifida in der Mitte der Schwangerschaft, also beim Organscreening, eine oder mehrere von 3 charakteristischen Gehirnveränderungen haben: das so genannte „Lemon-sign“, eine laterale Einziehung der Ossa frontalia, das „Banana sign“, eine Verformung des Cerebellums als Teil der Chiari-Malformation, und eine Ventrikulomegalie, eine Erweiterung der Gehirnventrikel.

Seit einigen Jahren ist bekannt, dass die Chiari-Malformation bereits am Ende des ersten Trimenons, also zur Zeit des Combined Tests in der Schwangerschaftswoche 11–14, ein charakteristisches Erscheinungsbild hat: Der Hirnstamm ist verbreitert und die Cisterna magna obliteriert (Abb. 2). Das Cerebellum ist zu dieser Zeit



3. Spina bifida in der Schwangerschaftswoche 13: (a) Sagittalschnitt; (b) Transversalschnitt.

noch nicht entwickelt. In einer rezent publizierten prospektiven Studie konnte nun gezeigt werden, dass durch konsequentes Messen der Strukturen in der hinteren Schädelgrube die Spina bifida bereits im Rahmen des Ultraschalls in der Schwangerschaftswoche 11–14 diagnostizierbar ist oder jedenfalls suspekt werden kann. Häufig ist zu diesem Zeitpunkt die Celenbildung an der Wirbelsäule ebenfalls bereits darstellbar (Abb. 3).

Diese Früherkennung gibt den Eltern genug Zeit, die richtige Entscheidung für den weiteren Schwangerschaftsverlauf zu treffen. Die Eltern haben zunächst die Möglichkeit, die Schwangerschaft fortzusetzen oder sie abzuberechnen. Nach einer Diagnose in der Schwangerschaftswoche 20–23, also beim Organscreening, entscheiden sich die meisten werdenden Eltern für einen Schwangerschaftsabbruch. Ein so spät durchgeführter Abbruch ist seelisch besonders schwer zu verkraften und auch körperlich risikoreicher als ein Abbruch im ersten Trimenon. Zudem ist es aufgrund der gesetzlichen Lage in vielen Ländern notwendig, die Entscheidung für oder gegen ein Fortsetzen der Schwangerschaft relativ rasch zu treffen. Wird die Diagnose früher gestellt, fällt der Zeitdruck weg und diese Entscheidung kann reifen. So kann auch ein Schwangerschaftsabbruch später besser verarbeitet werden.

Bei Fortsetzen der Schwangerschaft gibt es die Möglichkeit, die Prognose durch einen vorgeburtlichen Eingriff mittels offener Chirurgie in der Gebärmutter etwas zu verbessern. Auch dafür ist ausreichend Zeit für die Entscheidung und Planung von Vorteil.

Von großer Bedeutung ist die primäre Prävention der Spina bifida. Gerade in Anbetracht des hohen Krankheitswertes durch die massive Einschränkung mehrerer Körperfunktionen ist die perikonzeptionelle Einnahme von Folsäure sehr zu empfehlen. Man geht davon aus, dass bei normaler Ernährung nicht genug Folsäure aufgenommen wird. Sie kommt besonders reichhaltig in Blattgemüse, Tomaten, Leber und Getreide, insbesondere in Kichererbsen, Sojabohnen und Weizenkeimen vor. Allerdings variiert die Bioverfügbarkeit der in der Nahrung vorkommenden Folate in Abhängigkeit vom Mono-Polyglutamatverhältnis beträchtlich.

Alle Frauen, die schwanger werden können oder eine Schwangerschaft planen, sollten mindestens 3 Monate vor Eintreten einer Schwangerschaft täglich Folsäure zu sich nehmen. Die empfohlene Dosis liegt zwischen 0,4 und 1 mg täglich. Darüber sollten alle Frauen im gebärfähigen Alter bei den regelmäßigen Frauenarztbesuchen informiert werden. Für Frauen, die bereits eine Schwangerschaft mit einem Neuralrohrdefekt des Embryos oder Kindes hatten, empfiehlt das Center for Disease Control and Prevention (CDC) die Erhöhung der täglichen Einnahme von Folsäure auf 4 mg, beginnend mindestens 3 Monate vor der Konzeption bis zum Ende des 1. Trimenons. Der beste Zeitpunkt, Betroffene darüber zu informieren, ist bereits bei der Diagnose eines Neuralrohrdefektes.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Doz. Dr. Elisabeth Krampfl-Bettelheim
FetoMed

A-1190 Wien, Heiligenstädter Straße 55–63

E-Mail: elisabeth.krampfl-bettelheim@meduniwien.ac.at

Schwanger trotz Sterilisation – in Österreich kein „wrongful life“

C. Brezinka

Für einiges Aufsehen sorgte im Frühjahr 2015 ein Erkenntnis des OGH, worin einer Frau, die nach einer Tubensterilisation wieder schwanger wurde, keine Unterhaltsleistungen für das wider Erwarten entstandene Kind zugebilligt wurden [1].

Dem steht – scheinbar – eine Spruchpraxis des OGH entgegen, in der für mit Behinderung geborene Kinder hohe Unterhalts- und Schadenersatzleistungen zugesprochen werden. Der OGH hat eine Situation geschaffen, wobei nach der Geburt eines Kindes mit Defiziten zuallererst rekonstruiert wird, welcher Arzt wann in der Schwangerschaft die Chance zur Abtreibung versäumt/vertan hat [2]. Die Fehlleistungen des Arztes sind in diesen Fällen entweder Mängel beim Ultraschall („Wiener“ Urteil OGH 1 Ob. 91/99 k 1999, „Klagenfurter“ Urteil OGH 5OB 148/07m 2007) oder nicht abschreckend genug formulierte Sicherungsaufklärungen („Salzburger“ Urteil OGH 5 Ob 165/05h 2006, „Innsbrucker“ Urteil OGH 07 Ob 214/11p 2012). In den zahlreichen derzeit in den Instanzen laufenden „Wrongful life“-Verfahren wird über jede denkbare Variation und Kombination von Diagnose- und Aufklärungsfehlern gestritten.

Vom Landesgericht über das Oberlandesgericht zum OGH

Im konkreten Fall war bei einer über 35-jährigen Frau im Jänner 2008 im Zuge der vierten Sectio eine Tubensterilisation nach Pomeroy durchgeführt worden. Diese war von ärztlicher Seite empfohlen und von der Patientin auch so gewollt worden. Das Aufklärungsgespräch war unter Beiziehung eines Dolmetschers erfolgt. Ein Jahr später, im März 2009, stellte die Patientin fest, dass

sie erneut schwanger war. Ein Abbruch kam für sie nicht infrage und es kam im September 2009 zur fünften Sectio und der Geburt eines gesunden Kindes.

Die Familie klagte auf Schmerzensgeld, Unterhalt und Gewährleistung für sämtliche zukünftigen für dieses Kind anfallenden Unterhaltsleistungen. Begründet wurde die Klage damit, dass die Operation unsachgemäß durchgeführt worden sei und außerdem die Patientin bei der Aufklärung nicht verstanden habe, dass es auch bei ordnungsgemäßem Eingriff zu einer spontanen Refertilisierung kommen könne.

Das zuständige Landesgericht lehnte den geforderten Unterhalt ab – die Frau hätte die Schwangerschaft abbrechen oder das Kind zur Adoption freigeben können. Das Oberlandesgericht legte sich nicht fest, da das Erstgericht nicht geklärt hatte, wie schwer die finanzielle Belastung der Familie durch das fünfte Kind tatsächlich war. Schließlich kam der Fall zum OGH, der die Klage abwies und – wie schon 15 Jahre zuvor bei einem ähnlich gelagerten Fall – recht eindeutig erklärte, dass ein gesund geborenes Kind kein Schaden sein könne (OGH 9Ob 37/14b). Dabei erkannte der OGH, dass die „Grundsätze der Personenwürde und Familienfürsorge Vorrang (haben) vor den Schadenersatzfunktionen und Haftungsgründen“ und die „Geburt eines fünften Kindes keine ungewöhnliche Belastung“ darstellt.

Sterilisationsversager gibt es

Jeder Arzt, der Tubensterilisationen durchführt, weiß, dass es bei diesem Eingriff Versager gibt, die in intakten Schwangerschaften, aber auch in Eileiterschwangerschaften enden können [3]. Während in Österreich die Tubensterilisation im Vergleich zu re-

versiblen Verhütungsmethoden wie oralen Kontrazeptiva und IUDs zahlenmäßig nicht besonders ins Gewicht fällt, ist der Eingriff in Ländern wie Indien – wo pro Jahr rund 6 Millionen Sterilisationen bei Frauen durchgeführt werden – die wichtigste Verhütungsmethode überhaupt. Entsprechend reich ist dort der Erfahrungsschatz zu Art und Häufigkeit der Sterilisationsversager [4]: Eine 42-jährige Frau hatte 20 Jahre nach der Tubensterilisation eine rupturierte Eileiterschwangerschaft, eine Frau, die nach dem sechsten Kind sterilisiert worden war, bekam nach der Operation noch drei weitere Kinder. Am ehesten kommt es im Alter unter 30 zu einem Sterilisationsversagen und dann, wenn der Eingriff unmittelbar nach einer Vaginalgeburt oder im Zuge einer Sectio durchgeführt wurde [5]. Die Fähigkeit des Gewebes, sich – gerade im Anschluss an eine Schwangerschaft – lokal zu regenerieren und zu rekanalisieren, sollte nicht unterschätzt werden. All dies muss Teil des Aufklärungsgesprächs vor dem Eingriff sein.

Kritik bei Juristen: Wertungsinkongruenz und Inkommensurabilität des OGH

Für Ärzte interessant ist die Kritik, die der OGH mit seiner Rechtsprechung im Fall des unerwarteten fünften Kindes vonseiten namhafter Medizinrechtler bekam. Wenn Eltern für ein behindert geborenes Kind Unterhalt und Schadenersatz einfordern können, Eltern eines gesund geborenen Kindes aber nicht, obwohl beide Geburten nur Dank eines „*rechtswidrigen Eingriffs in die Familienplanung*“ überhaupt erst stattfinden konnten, so sei dies eine nicht vertretbare Wertungsinkongruenz [6]. Die Leistung von Schadenersatz würde „*die finanzielle Lage der Eltern des planwidrig geborenen Kindes allemal verbessern*“ und damit auch diesem zugute kommen. Kritisiert wird auch, dass der OGH die objektive finanzielle Mehrbelastung für ein ungeplantes Kind scheinbar mit der Freude über das Kind gegenrechnet und damit materielle Verluste mit immateriellen Gewinnen aufwiegt [7].

Sterilisationsversager durch ART?

Aus der Kritik namhafter Juristen spricht ein tiefes Unbehagen darüber, dass durch

die Ablehnung von Unterhaltszahlungen die *a priori* einmal unterstellten „Arztfehler“ in diesem Bereich möglicherweise folgenlos bleiben – im Sinne von Haftung und Schadenersatz. Hätte jedoch der OGH die Geburt eines Kindes nach Sterilisation als *Prima-facie*-Beweis für ärztliches Versagen angesehen, dann hätte man in den nächsten Jahren wohl einen deutlichen Anstieg derartiger Verfahren in Österreich beobachten können: Schon knapp jenseits der österreichischen Grenzen und selbst in Ländern, die große Teile ihrer Bevölkerung nicht einmal mit elementarsten medizinischen Leistungen versorgen können, gibt es effiziente und vor allem diskrete IVF-Institute. Eine IVF oder ICSI, die außerhalb von Österreich und außerhalb des IVF-Fonds durchgeführt wird, hinterlässt keine Spuren, weder erkennbar am Körper der Frau, noch in der Dokumentation. Die Kosten für den Eingriff sind – bei der Aussicht auf jahrzehntelange Unterhaltszahlungen durch das Spital, das bei der Sterilisation angeblich falsch operiert oder zuvor ungenügend über Versager aufgeklärt hat – in relativ kurzer Zeit amortisiert. Hätte der OGH in diesem Fall im Sinne der Kläger entschieden, hätten Ärzte, Krankenanstaltenträger und deren Versicherungen in Anbetracht der Zukunftsperspektive einer wunderbaren Zunahme von Sterilisationsversagern die Sterilisations-Operationen schlicht nicht mehr anbieten und durchführen lassen können. Dies hätte uns in eine andere Zeit zurückgeführt: Beim OEGGG-Kongress in Eisenstadt im Juni 1986 gab es bei der Diskussion im Plenum Kritik an dem Primar eines Ordensspitals, der die Sterilisation von Frauen nach abgeschlossener Familienplanung strikt ablehnte. Seine Rechtfertigung – „*dafür sind wir aber sehr großzügig bei der Hysterektomie*“ – löste im Saal Heiterkeit aus.

Lebensnahe und kluge Entscheidung des OGH

30 Jahre später hat die Sterilisation, sei es als dauerhafter Tubenverschluss oder – im Sinne der Karzinomprophylaxe – als beidseitige Salpingektomie, immer noch ihren Stellenwert [8]. Auch in Anbetracht des geringen Risikos eines Sterilisationsversagens ist die Tubensterilisation eine Option der Familienplanung, die man Österreichs Frauen nicht nehmen sollte. Wenn eine Frau es sich einige Jahre nach dem Eingriff, etwa

mit einem neuen Lebensabschnittspartner, anders überlegt und wieder Kinderwunsch hat, so besteht mittels IVF eine hervorragende Möglichkeit, diesen Kinderwunsch trotz unterbundener Eileiter zu erfüllen. Die Finanzierung des dafür notwendigen Eingriffs geht dann allerdings nicht mehr über den IVF-Fonds und – nach dem OGH-Erkenntnis – auch nicht über die Klage wegen Arzt- oder Aufklärungsfehler. Dies sollte vor der Entscheidung für eine endgültige Tubensterilisation überlegt und bedacht werden. In einer Zeit, in der es durch die Fortschritte der Reproduktionsmedizin materiell nicht mehr möglich ist, bei einer Schwangerschaft nach Tubensterilisation zwischen einem tatsächlichen Sterilisationsversagen und einer irgendwo durchgeführten IVF-Behandlung zu unterscheiden, war es eine lebensnahe und kluge Entscheidung des OGH, diese Schwangerschaften nicht mit einem Schadenersatz-Automatismus zu versehen.

LITERATUR:

1. Aichinger P. Geburt trotz Sterilisation: Fünftes Kind, keine Haftung. Die Presse, 12.4.2015.
2. Brezinka C, Häusler M, Winkler N, et al. Die „übersehene“ Fehlbildung im Ultraschall – Arzthaftung, Versicherung und Praxiskonkurs. Speculum 2014; 32 (4): 7–9.
3. Trussell J, Guilbert E, Hedley A. Sterilization failure, sterilization reversal, and pregnancy after sterilization reversal in Quebec. Obstet Gynecol 2003; 101: 677–84.
4. Date SV, Rokade J, Mule V, et al. Female sterilization failure: Review over a decade and its clinicopathological correlation. Int J Appl Basic Med Res 2014; 4: 81–5.
5. Peterson HB, Xia Z, Hughes JM, et al. The risk of pregnancy after tubal sterilization: findings from the U.S. Collaborative Review of Sterilization. Am J Obstet Gynecol 1996; 174: 1161–8.
6. Bernat E. „Wrongful Conception“ – kein Anspruch auf Ersatz des dem Kind geleisteten Unterhalts. Recht der Medizin 2015; 22: 149–53.
7. Bernat E. Wrongful birth und Wrongful Conception – Der Ersatz des Familienplanungsschadens auf dem Prüfstand des OGH. In: Kopetzki C, Pöschl M, Reiter M, et al. (Hrsg). Körper-Codes Moderne Medizin, individuelle Handlungsfreiheiten und die Grundrechte – Grundrechtstag 2009. Linde, Wien, 2010; 109–28.
8. Dietl J. Entsteht das Ovarialkarzinom in der Tube? Der Frauenarzt 2011; 52: 976–81.

Korrespondenzadresse:

Ao. Univ.-Prof. Dr. Christoph Brezinka
 Vorsitzender der Arbeitsgemeinschaft
 Medizin und Recht der Österreichischen
 Gesellschaft für Gynäkologie und Geburts-
 hilfe OEGGG
 Universitätsklinik für gynäkologische
 Endokrinologie und Reproduktionsmedizin
 A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35
 E-Mail: christoph.brezinka@i-med.ac.at

Bayer HealthCare-News

Dienogest – ein besonderes Gestagen

Seit der Chemiker Carl Djerassi 1951 das Gestagen Norethisteron – das erste synthetische, oral wirksame Gestagen – herstellte, ist viel Zeit vergangen [1]. Inzwischen gibt es über 10 verschiedene Gestagene, die in den unterschiedlichsten Anwendungsgebieten zum Einsatz kommen, z. B. in der Verhütung, als Aknetherapeutikum, zur Behandlung von Blutungsstörungen, einer Endometriose oder in der Hormonersatztherapie [2–5]. Das Gestagen mit dem Namen Dienogest, ein Abkömmling des 19-Nortestosteron, sticht dabei besonders hervor [6].

Mit weltweit über 10 Millionen Frauenjahren Erfahrung ist Dienogest ein bewährtes Gestagen [7]. Durch seine spezielle chemische Struktur – Dienogest besitzt eine Cyanomethyl- statt einer Ethinyl-Gruppe an der 17 α -Position – verfügt es über ein vorteilhaftes und nützliches Wirksamkeitsspektrum [8, 9]. Dabei verbindet Dienogest als einziges Gestagen die Eigenschaften eines 19-Nortestosteron-Derivates mit Merkmalen eines Progesteron-Derivates [2, 4, 8–11]:

Ähnlichkeiten zu 19-Nortestosteron-Derivaten:

- Starker Effekt am Endometrium
- Kurze Halbwertszeit: 11 h
- Hohe orale Bioverfügbarkeit (> 90 %)

Ähnlichkeiten zu Progesteron-Derivaten:

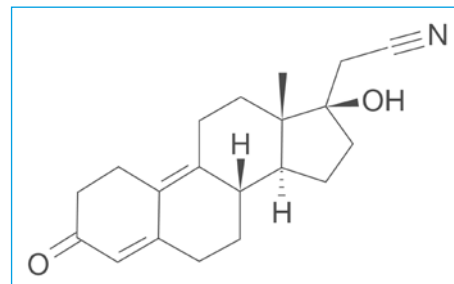
- Gute Verträglichkeit
- Antiandrogene Wirksamkeit

Dienogest-spezifisch:

- Keine Interaktion mit spezifischen Transportproteinen wie z. B. SHBG

Dienogest: sanft und stark zugleich

Die wahrscheinlich bemerkenswerteste Eigenschaft von Dienogest ist sein Effekt an der Gebärmutterschleimhaut (Abb. 1) [8, 10, 11]. Seine starke endometriale Aktivität hemmt die Gebärmutterschleimhaut effektiv im Wachstum. Für Ihre Patientinnen heisst das Zyklusstabilität, leichtere und schwächere Monatsblutungen bis hin



zur Amenorrhoe, weniger Schmerzen während der Menstruation und einen bewiesenen Behandlungserfolg bei Endometriose [2, 4, 12–14].

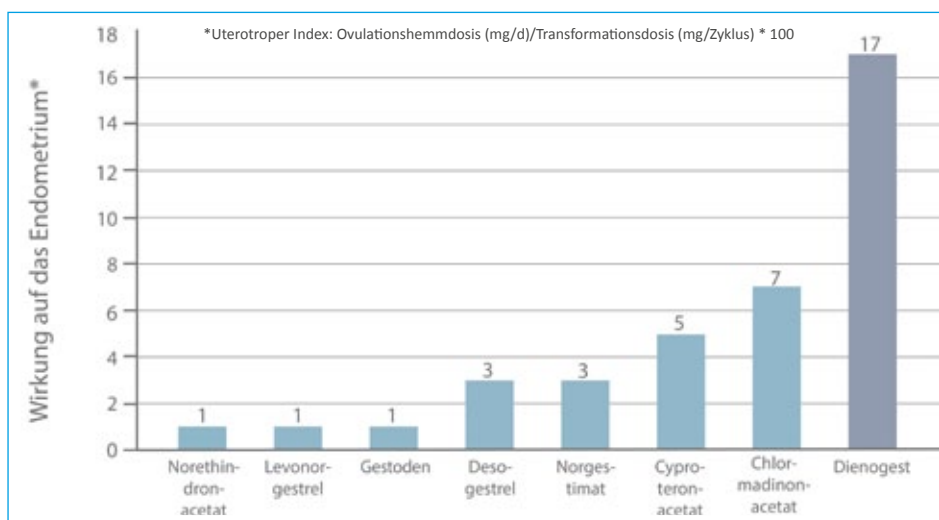
Dienogest: so vielseitig einsetzbar wie kein anderes Gestagen

■ In der Verhütung

Valette® (2 mg Dienogest/30 µg Ethinylestradiol)

Seit April 2015 ist mit Valette® (2 mg Dienogest/30 µg Ethinylestradiol) in der Schweiz eine weitere Möglichkeit zur Empfängnisverhütung verfügbar, die vielen Bedürfnissen der Anwenderinnen gerecht wird [15]. 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) [9]. Daher kann man heute auf über 10 Mio. Frauenjahre Erfahrung zur Anwendung von Valette® zurückgreifen [7].

Die Einnahme von Valette® ist einfach und erfolgt jeweils täglich über 21 aufeinander-



1. Wirkung verschiedener Gestagene auf das Endometrium. Adaptiert nach [8].

derfolgende Tage [15]. 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 [15]. Valette® ist die erste und einzige Pille in der Schweiz, die gluten- und laktosefrei ist [15].

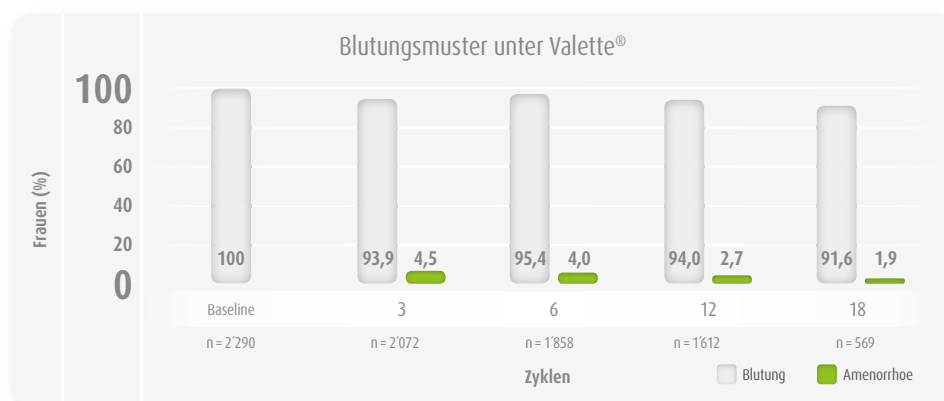
Die kontrazeptive Wirksamkeit von Valette® basiert auf einer mehrfachen Wirkung: Der Hauptmechanismus liegt dabei in einer Hemmung der Eizellreifung und des Eisprungs. Zudem wird das Aufsteigen der Spermien durch eine Verdickung des Zervixschleims erschwert. Das Resultat ist eine sehr hohe Zuverlässigkeit. Der Pearl-Index von Valette® liegt bei einer perfekten Anwendung bei 0,16 und bei 0,43 unter Einbezug von Anwendungsfehlern [15]. Valette® verfügt dank des Gestagens

Dienogest auch über eine antiandrogene Wirkung [9, 15].

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 [15–17]. Dennoch ist die Rate an Anwenderinnen mit Amenorrhoe gering (Abb. 2) [16]. 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) [16].

In einer deutschen Phase-III-Studie fiel der Anteil von Frauen mit Dysmenorrhoe



2. Die Anwendung von Valette® führt zu einem regelmässigen Blutungsprofil mit einem geringen Anteil an Anwenderinnen mit einer Amenorrhoe. Adaptiert nach [16].

von initial 28,8 % auf 12,9 % im ersten Behandlungszyklus. Ab Zyklus 6 gaben alle Frauen an, schmerzfrei zu sein [16]. 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 [17].

Valette® in Kürze [15]

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 [15–17]
- Antiandrogen wirksam [9, 15]
- Reduziert Dysmenorrhoe [15–17]

Qlaira® (vierphasisch: 1–3 mg Estradiolvalerat/2–3 mg Dienogest) [2]

Nach dem Prinzip „so viel wie nötig, so wenig wie möglich“ ist Qlaira® eine niedrig dosierte Pille, mit der Frauen immer nur so viele Hormone zu sich nehmen, wie sie gerade für eine zuverlässige Verhütung und stabile Zykluskontrolle benötigen [2, 13, 18]. Bei korrekter Anwendung schützt Qlaira® nicht nur zuverlässig vor einer ungewollten Schwangerschaft (Pearl-Index 0,42), sondern verfügt auch über weitere Eigenschaften, die bei spezifischen Wünschen rund um die Blutung, zyklusbedingte Beschwerden im hormonfreien Intervall oder die Sexualität eine einfache, wirkungsvolle Lösung bieten können [2, 14, 19, 20].

Der Kombinationspartner Estradiolvalerat wird rasch zu Estradiol metabolisiert, dem Hormon, das die Frau auch natürlich produziert [21]. Ein Vorteil ist hier, dass der Einfluss von Estradiol auf Leber-Parameter 400–500× schwächer ist als bei Ethinylestradiol [6, 22].

Qlaira® ist die einzige kombinierte Pille in der Schweiz, die zusätzlich zur Verhütung zur Behandlung einer Hypermenorrhoe ohne pathologischen Organbefund zugelassen ist [2]. Studien zeigen eine ein-

drückliche Reduktion des medianen menstruellen Blutverlusts um 88 % innerhalb von 7 Zyklen bei Frauen mit starken Blutungen [19].

Qlaira® ermöglicht eine gute Pillen- und Zykuserfahrung und verdient einen Platz in der Verhütungsberatung [13]

- Kombination aus Innovation und Bewährtem [7, 21]
- Zuverlässige Verhütung mit positivem Nutzen-Risiko-Profil [2, 23, 24]
- Schnelle und wirksame Blutungsreduktion [2, 19] (Zusatzindikation zur Behandlung einer idiopathischen Hypermenorrhoe)
- Positiver Effekt auf die weibliche Sexualität und auf zyklusabhängige Kopf- und Bauchschmerzen [14, 20]

Dort, wo die Blutungsreduktion und die Verträglichkeit einer Verhütungsmethode besonders im Vordergrund stehen, haben Frauen mit Qlaira® eine wertvolle Alternative zu Präparaten mit herkömmlichem Ethinylestradiol.



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

Vor der Verschreibung von Valette®/Qlaira® sind die Risiken, Kontraindikationen, Nebenwirkungen und möglichen Interaktionen zu beachten. Epidemiologische Studien deuten auf eine mögliche Assoziation zwischen der Einnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva (KOK) und einem erhöhten Risiko für arterielle und venöse thromboembolische Erkrankungen wie tiefe Venenthrombose, Lungenembolie, Myokardinfarkt und zerebrovaskulären Insult hin [2, 15]. Diese Ereignisse treten selten auf, können aber tödlich verlaufen [2, 15]. Dieses Risiko muss bei der Verordnung berücksichtigt werden, besonders bei Vorlie-

gen von Risikofaktoren [2, 15]. Es ist bisher nicht bekannt, wie sich der Einsatz von Estradiolvalerat anstelle von Ethinylestradiol in Kombination mit Dienogest bei Qlaira® auswirkt [2]. Grossangelegte Studien sind notwendig, um das Risiko von Qlaira® aussagekräftig erfassen zu können. Dafür wurde 2009 die INAS-Score-Studie mit über 50.000 Frauen weltweit initiiert [25]. Sie dient der Beurteilung des thrombotischen Risikos von Qlaira®. Untersuchte Parameter sind die Inzidenz venöser Thromboembolien, akuter Myokardinfarkte und zerebrovaskulärer Insulte. Qlaira® wird dabei mit allen gängigen KOK verglichen. Die ersten Resultate werden noch in diesem Jahr erwartet. In Laboruntersuchungen zeigte sich bei Anwenderinnen von Qlaira® eine weniger starke Beeinflussung spezifischer Hämostaseparameter als unter einer Pille mit Ethinylestradiol und Levonorgestrel [23].

Häufige Nebenwirkungen unter Qlaira® sind: Gewichtszunahme, depressive Verstimmung, emotionale Labilität, verminderte Libido und Libidoverlust, Kopfschmerzen, Blähungen, Bauchschmerzen, Übelkeit, Akne, Blutungsunregelmässigkeiten, Brustbeschwerden und Dysmenorrhoe [2]. Zu den unter Valette® häufig auftretenden Nebenwirkungen ($\geq 1\%$ bis $< 10\%$) gehören Kopfschmerzen und Brustschmerzen (inkl. Empfindlichkeit der Brüste) [15].

■ In der Endometriose-therapie

Visanne® (2 mg Dienogest) [4]

Unterbauchschmerzen, insbesondere in der Zeit um die Menstruation, zählen zu den häufigsten Symptomen einer Endometriose [26]. Diese Schmerzen werden oft als normal erachtet und können Frauen über Jahre belasten. Dabei wären eine Therapie und die Reduktion der Schmerzen auf eine einfache und verträgliche Weise rasch möglich: mit Visanne® [4, 27–31].

Visanne® packt den Schmerz an der Wurzel und wirkt 3-fach

– Antiproliferativ: Die Läsionengrösse wird reduziert [28, 29].

– Antiinflammatorisch*: Die Entzündungskaskade wird unterbrochen [30].
– Antiangiogen**: Die Blutzufuhr zu den Läsionen wird gehemmt [31].

Visanne® ist kassenzulässig und enthält den bewährten Wirkstoff Dienogest – das einzige Gestagen mit erwiesener Wirksamkeit bei Endometriose [4]. Dank der Monoformulierung von Visanne® wird das Wachstum der Läsionen nicht durch zusätzliches Östrogen gefördert, wobei die Knochendichte trotzdem erhalten bleibt [4, 7, 27, 30, 32].

Was gilt es vor der Verschreibung von Visanne® zu beachten?

Vor der Verschreibung von Visanne® sind die Risiken, Kontraindikationen, Nebenwirkungen und möglichen Interaktionen zu beachten [4]. Zu den häufigen Nebenwirkungen zählen Gewichtszunahme, Nervosität, Stimmungsveränderungen, depressive Verstimmung, Libidoverlust, Aufmerksamkeitsstörung, Kopfschmerzen, Migräne, Schlafstörungen, Übelkeit, Bauchschmerzen, Blähungen, Erbrechen, Akne, Alopezie, Rückenschmerzen, Brustbeschwerden, Eierstockzysten, Hitzewallungen, Kraftlosigkeit, Reizbarkeit [4]. Patientinnen sollten darüber informiert werden, dass unregelmässige Blutungen oder Schmierblutungen möglich sind – diese nehmen jedoch meist mit der Dauer der Behandlung ab [4, 27]. Epidemiologische Studien zeigten einen schwachen Zusammenhang zwischen der Anwendung von Gestagen-Monopräparaten und einem erhöhten Risiko für Herzinfarkt, Hirnschlag, oder venöse Thromboembolien [4].



*Zellkultur-Experiment

**Studie am Tier und *in vitro*

Dienogest: das Wichtigste in Kürze

- *Dienogest ist ein bewährtes Gestagen (über 10 Millionen Frauenjahre Erfahrung) [7].*
- *Dienogest verbindet als einziges Gestagen die positiven Eigenschaften von 19-Nortestosteron- mit Progesteron-Derivaten [8, 9].*
- *Dienogest ist gut verträglich, wirkt anti-androgen und hat einen starken Effekt auf die Gebärmutter Schleimhaut [8, 10, 11].*
- *Dienogest ist in der Schweiz als orales Kontrazeptivum mit Ethinylestradiol (Valette®) bzw. Estradiolvalerat (Qlaira®) und als Monopräparat zur Behandlung der Endometriose (Visanne®) verfügbar [2, 4, 15].*

Text:

Dr. Therese Schwender, Römerswil

LITERATUR:

1. http://de.wikipedia.org/wiki/Carl_Djerassi [gesehen: August 2015].
2. Fachinformation Qlaira®, Stand Februar 2012, Swissmedic Schweizerisches Heilmittelinstitut, www.swissmedicinfo.ch.
3. Fachinformation Diane®-35, Stand Februar 2011, Swissmedic Schweizerisches Heilmittelinstitut, www.swissmedicinfo.ch.
4. Fachinformation Visanne®, Stand November 2010, Swissmedic Schweizerisches Heilmittelinstitut, www.swissmedicinfo.ch.
5. Fachinformation Angeliq®, Stand Juni 2012, Swissmedic Schweizerisches Heilmittelinstitut, www.swissmedicinfo.ch.
6. Sitruk-Ware R. Pharmacological profile of progestins. *Maturitas* 2004; 47: 277–83.
7. 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.
8. Oettel M, Carol W, Elger W. A 19-norprogesterin without 17-alpha-ethinyl group II: dienogest from a pharmacodynamic point of view. *Drugs of Today* 1995; 31: 517–36.
9. Pérez-Campos E. Ethinylestradiol/dienogest in oral contraception. *Drugs* 2010; 70: 681–9.
10. 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.
11. Mueck AO, Seeger H, Bühling KJ. Why use of dienogest for the first contraceptive pill with estradiol? *Gynecol Endocrinol* 2010; 26: 109–13.
12. Bitzer J, Parke S, Roemer T, et al. Endometrial safety of an oral contraceptive containing estradiol valerate and dienogest. *Int J Womens Health* 2011; 3: 127–32.
13. Ahrendt J, Makalová D, Parke S, et al. Bleeding pattern and cycle control with an estradiol-based oral contraceptive: a seven-cycle, randomized comparative trial of estradiol valerate/dienogest and ethinyl estradiol/levonorgestrel. *Contraception* 2009; 80: 436–44.
14. Macias G, Merki-Feld GS, Parke S, et al. Effects of a combined oral contraceptive containing oestradiol valerate/dienogest on hormone withdrawal-associated symptoms: Results from the multicentre, randomised, double-blind, active-controlled HARMONY II study. *J Obstet Gynaecol* 2013; 33: 591–6.
15. Fachinformation Valette®, Stand März 2014, Swissmedic Schweizerisches Heilmittelinstitut, www.swissmedicinfo.ch.
16. Moore C, Feichtinger W, Klinger G, et al. Clinical findings with the dienogest-containing oral contraceptive Valette®. *Drugs of Today* 1990; 23 (Suppl C): 53–68.
17. 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.
18. Endrikat J, Parke S, Trummer D, et al. Ovulation inhibition with four variations of a four-phasic estradiol valerate/dienogest combined oral contraceptive: results of two prospective, randomized, open-label studies. *Contraception* 2008; 78: 218–25.
19. Fraser IS, Parke S, Mellinger U, et al. Effective treatment of heavy and/or prolonged menstrual bleeding without organic cause: pooled analysis of two multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trials of oestradiol valerate and dienogest. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2011; 16: 258–69.
20. Caruso S, Agnello C, Romano M, et al. Preliminary study on the effect of four-phasic estradiol valerate and dienogest (E2V/DNG) oral contraceptive on the quality of sexual life. *J Sex Med* 2011; 8: 2841–50.
21. Duesterberg B. Pharmacokinetic and pharmacological features of oestradiol valerate. *Maturitas* 1982; 4: 315–24.
22. Sitruk-Ware R, Nath A. Metabolic effects of contraceptive steroids. *Rev Endocr Metab Disord* 2011; 12: 63–75.
23. Klipping C, Duijkers I, Parke S, et al. Hemostatic effects of a novel estradiol-based oral contraceptive: an open-label, randomized, crossover study of estradiol valerate/dienogest versus ethinylestradiol/levonorgestrel. *Drugs R D* 2011; 11: 159–70.
24. Jensen JT. Evaluation of a new estradiol oral contraceptive: estradiol valerate and dienogest. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11: 1147–57.
25. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01009684> [gesehen: August 2015].
26. Sinaii N, Plumb K, Cotton L, et al. Differences in characteristics among 1000 women with endometriosis based on extent of disease. *Fertil Steril* 2008; 89: 538–45.
27. Strowitzki T, Marr J, Gerlinger C, et al. Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24-week, randomized, multicentre, open-label trial. *Hum Reprod* 2010; 25: 633–41.
28. Köhler G, Faustmann TA, Gerlinger C, et al. A dose-ranging study to determine the efficacy and safety of 1, 2 and 4 mg of dienogest daily for endometriosis. *Int J Gynecol Obstet* 2010; 108: 21–5.

29. Katsuki Y, Takano Y, Futamura Y, et al. Effects of dienogest, a synthetic steroid, on experimental endometriosis in rats. *Eur J Endocrinol* 1998; 138: 216–26.

30. Mita S, Shimizu Y, Notsu T, et al. Dienogest inhibits Toll-like receptor 4 expression induced by costimulation of lipopolysaccharide and high-mobility group box 1 in endometrial epithelial cells. *Fertil Steril* 2011; 96: 1485–9.

31. Nakamura M, Katsuki Y, Shibutani Y, et al. Dienogest, a synthetic steroid, suppresses both embryonic and tumor-cell-induced angiogenesis. *Eur J Pharmacol* 1999; 386: 33–40.

32. Barbieri RL. Endometriosis and the estrogen threshold theory. *J Reprod Med* 1998; 43 (3 Suppl): 287–92.

Weiterführende Informationen:



Science For A Better Life

Bayer (Schweiz) AG
Grubenstrasse 6
CH-8045 Zürich
www.bayer.ch

L.CH.MKT.WHC.08.2015.0816-DE/FR

Kurzfachinformation Visanne®, Valette® und Qlaira®:

Visanne®: Z: Tabl. à 2 mg Dienogest + Hilfsstoffe. **I:** Behandlung der Endometriose. **D:** 1 Tabl./Tag kontinuierliche Einnahme. **KI:** Venöse Thromboembolien (VTE); arterielle thromboembolische Erkrankung. (ATE); Diabetes mellitus m. Gefässveränderungen; Schw. Lebererkrank. m. abnormen Leberfunktionsparam.; gut-/böartige Lebertumore; sexualhormonabh. maligne Tumore; ungeklärte Vaginalblutung; Überempf. gegenüber Wirk- o. Hilfsstoffen. **VM:** Vor Beginn/Wiederaufnahme kompl. Eigen- + Familienanamnese, allg. + gynäkol. Untersuchung unter Berücksichtigung d. KI + VM + Kontrollen in regelm. Abständen; Ausschl. einer SS; Absetzen hormonaler Kontrazeptiva. Individuelle Risiko-Nutzen-Analyse vor d. Behandlung: verstärkte Blutungen insb. bei uterinen Leiomyomen o. Adenomyosis uteri; Osteoporose-Risiko; Depression; sorgf. Überwachung bei Diabetes mellitus; persistierende Ovarialfollikel; EUG i. d. Anamn. (erhöhte Rate ektopischer SS bei Gestagen-Monopräparaten vs komb. oralen Kontrazeptiva). **Vask. RF:** Epidemiol. Studien zeigten einen schwachen Zusammenhang zw. d. Anw. v. Gestagen-Monopräp. + einem erhöhten Risiko für MI o. zerebrale Thromboembolien, + ein leicht erhöhtes Risiko für VTE (TVT, LE). Betr. Symptome/RF siehe FI. **Sofortiges Absetzen bei:** Vd. a. ATE/VTE; anhaltende klin. sign. Hypertonie; mind. 4 Wochen vor geplanter OP + während Immobilisation; Ikterus +/- Cholestase-bedingten Pruritus; zunehmendem Schweregrad bestehender Depression; starken Oberbauchschm./Lebervergr. **IA:** CYP-P450-Induktoren können d. therapeut. Wirksamkeit herabsetzen. CYP3A4-Inhibitoren wie Azol-Antimykotika, Cimetidin, Verapamil, Makrolide, Diltiazem, Protease-Inhibitoren, Antidepressiva + Grapefruitsaft können die Plasmaspiegel von Progesteron erhöhen. **SS/S:** Keine Anwendung. **UW:** Häufig: Gewichtszunahme, Nervosität, Stimmungsveränd., depressive Verstimmung, Libidoverlust, Aufmerksamkeitsstörung, Kopfschmerzen, Migräne, Schlafstörungen, Übelkeit, Bauchschm., Blähungen, Erbrechen, Akne, Alopezie, Rückenschm., Brustbeschw., Ovarialzysten, Hitzewallungen, Asthenie, Reizbarkeit, uterine/vag. Blutungen. Weitere UW siehe FI. **P:** 2x14, 6x14. **Liste B.** Stand Nov. 2010.

Valette®: Z: Dragée 2 mg Dienogest (DNG) + 0,03 mg Ethinylestradiol + Hilfsstoffe. **I:** Orale Kontrazeption (OC) **D:** 1 Drag./Tag an 21 aufeinanderfolgenden Tagen, anschl. 7-tägige Einnahmepause. **KI, VM, IA, SS/S:** s. u. wichtige Sicherheitsinfo. **UW:** Häufig: Kopfschm., Brustschm. **Gelegentliche & seltene UW** siehe FI. **P:** 1x21, 3x21, 6x21. **Liste B.** Stand März 2014.

Qlaira®: Z: Filmtabl.: 2 Tabl.: 3 mg Estradiolvalerat (E2V), 5 Tabl.: 2 mg E2V + 2 mg Dienogest (DNG), 17 Tabl.: 2 mg E2V + 3 mg DNG, 2 Tabl.: 1 mg E2V, 2 Placebotabl. Hilfsstoffe. **I:** Orale Kontrazeption (OC), Behandlung einer Hypermenorrhoe bei Frauen ohne path. Organbefund, die eine OC wünschen. **D:** 1 Tabl./Tag in angegebener Reihenfolge, keine Einnahmepause. **KI, VM:** s. u. wichtige Sicherheitsinfo. Bei Hypermenorrhoe ist eine Spekulum-Untersuchung d. Vagina + Zervix, sowie eine sonographische Beurteilung v. Dicke + Beschaffenheit d. Endometriums erforderlich, um eine organ. Ursache d. Blutungsstörungen auszuschl. **IA, SS/S:** s. u. wichtige Sicherheitsinfo. **UW:** Häufig: Gewichtszunahme, Kopfschmerzen, Blähungen, Bauchschmerzen, Übelkeit, Akne, Blutungsunregelmässigkeiten, Brustbeschwerden, Dysmenorrhoe, depressive Verstimmung, emotionale Labilität, Depression, verminderte Libido + Libidoverlust. Weitere UW siehe FI. **P:** 1x28, 3x28, 6x28. **Liste B.** Stand Feb. 2012.

Wichtige Sicherheitsinformationen zu Valette® und Qlaira®: KI: Arterielle/venöse thrombotische/-embolische Ereignisse (ATE/VTE) einschl. Prodromi, schw./multipl. Risikofaktoren/Prädisposition für venöse/arterielle Thrombosen (schw. Hypertonie, schw. Fettstoffwechselstörung etc.), Migräne m. fokal-neurol. Sympt.; Diabetes mellitus m. Gefässveränderungen; schw. Lebererkrankung m. abnormen Leberfunktionsparametern; gut-/böartige Lebertumore; Sexualsteroid-beeinflussste Malignome, ungeklärte Vaginalblutung, SS, Überempf. geg. einem d. Inhaltsstoffe. **VM:** Vor Beginn/Wiederaufnahme d. Anw. sollte eine sorgf. Eigen-/Fam.-Anamnese + körperliche Untersuchung unter Berücksichtigung d. KI + VM durchgeführt werden + halb- bis jährlich wiederholt werden. Epidem. 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 (auch bei erneuter Einnahme eines CHC). In 1–2 % der Fälle verläuft eine VTE letal. Für komb. DNG-Präp. ist d. Datenlage nicht ausreichend für Vergl. des VTE-Risikos mit anderen CHCs. Betr. Symptome/Risikofaktoren siehe FI. Einige epidem. 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. **IA:** IA zwischen CHC u. a. Arzneimitteln können zu Durchbruchblutungen u./o. Versagen d. kontrazeptiven Schutzes führen. CYP3A4-Induktoren (z. B. Phenytoin, Barbiturate, Primidon, Carbamazepin, Rifampicin), HIV Protease Inhibitoren (z. B. Ritonavir), nicht-nukleosidische RT-Hemmer (z. B. Nevirapin), Johanniskrautpräp. (Hypericum) + Antibiotikather. können d. kontrazeptive Wirkung beeinträchtigen; d. pharmakologische Wirkung v. Cyclosporin, Lamotrigin + weiteren Medikamenten kann beeinflusst werden, FI der Komed. beachten. **SS/S:** SS KI. S nicht anwenden.

Weiterführende Informationen entnehmen Sie bitte den FI auf www.swissmedinfo.ch. Bayer (Schweiz) AG, Grubenstrasse 6, 8045 Zürich. L.CH.WHC.12.2014.0727-DE/FR

Actualités de Bayer HealthCare

Diénogest – un progestatif particulier

Depuis que le chimiste Carl Djerassi a produit en 1951 le progestatif nor-éthistérone – le premier progestatif synthétique efficace par voie orale – bien de l'eau a coulé sous les ponts [1]. Depuis, il existe environ 10 progestatifs utilisés dans différents domaines d'application, par exemple: dans la contraception, dans le traitement de l'acné, lors de problèmes menstruels ou de l'endométriose et dans les traitements hormonaux substitutifs [2–5]. Le progestatif appelé diénogest (DNG), dérivé de la 19-nortestostérone, est particulièrement intéressant [6].

S'appuyant sur une expérience de plus de 10 millions d'années-femmes du monde entier, le diénogest est un progestatif éprouvé [7]. Par sa structure chimique spécifique, le diénogest porte un groupe cyanométhyle au lieu d'un groupe éthynyl en position 17 α , son spectre d'action est favorable et utile [8, 9]. Le diénogest est le seul progestatif alliant les propriétés d'un dérivé de la 19-nortestostérone et d'un dérivé de la progestérone [2, 4, 8–11]:

Similitudes avec les dérivés de la 19-nortestostérone:

- Effets puissants sur l'endomètre
- Courte demi-vie de 11 h
- Grande biodisponibilité orale (> 90 %)

Similitudes avec les dérivés de la progestérone:

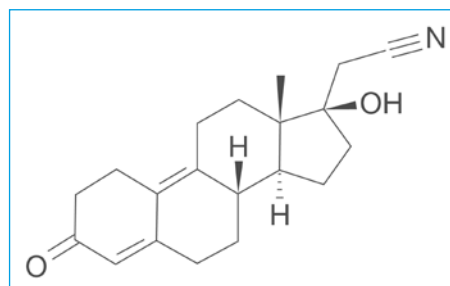
- Bonne tolérance
- Efficacité anti-androgénique

Spécifique au diénogest:

- Aucune interaction avec les protéines de transport spécifiques telles que la SHBG

Le diénogest exerce une action puissante tout en douceur

La propriété sans doute la plus remarquable du diénogest est son effet sur la muqueuse utérine (Fig. 1) [8, 10, 11]: son activité endométriale puissante inhibe efficacement la prolifération de la muqueuse utérine. Pour vos patientes, cela signifie une bonne stabilité du cycle, avec des règles plus légères et moins abondantes (voire une aménorrhée),



moins de douleurs menstruelles et un succès thérapeutique démontré en cas d'endométriose [2, 4, 12–14].

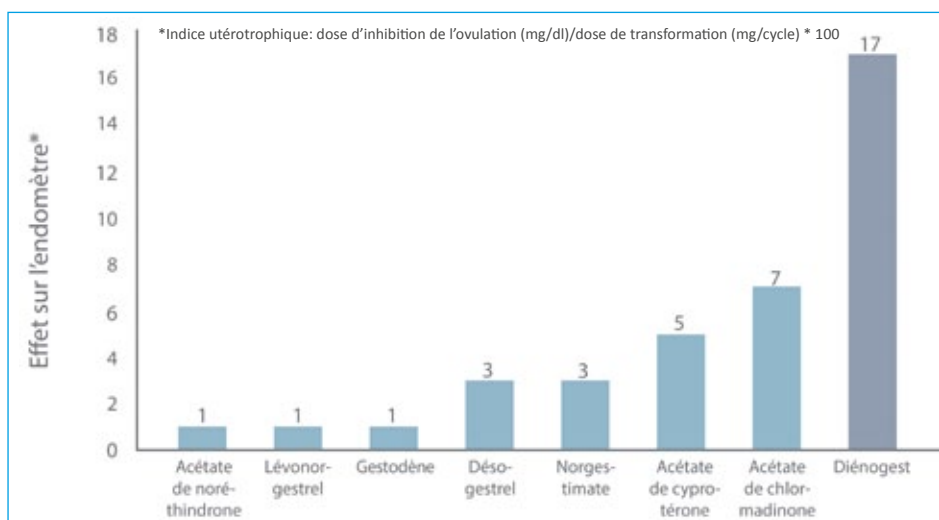
Le diénogest présente un plus grand spectre d'utilisation que tout autre progestatif ...

■ Dans la contraception

Valette® (2 mg de diénogest/30 µg d'éthinylestradiol)

La nouvelle option contraceptive Valette® (2 mg de diénogest/ 30 µg d'éthinylestradiol), répondant aux nombreux besoins des utilisatrices, est disponible depuis avril 2015 en Suisse [15]. On dispose désormais d'une base d'expériences 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) [9]. Valette® s'appuie donc sur une expérience d'utilisation de plus de 10 millions d'années-femmes [7].

Le schéma de prise de Valette® est simple: une pilule par jour pendant 21 jours consé-



1. Effet de différents progestatifs sur l'endomètre. Adapté d'après [8].

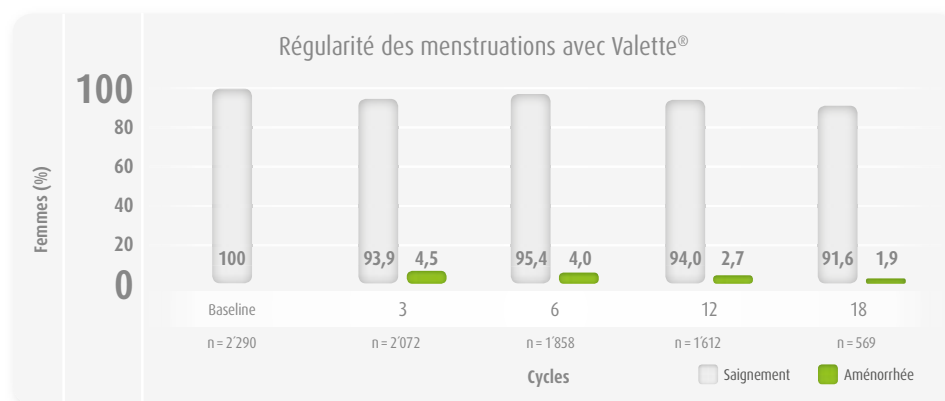
cutifs [15], puis 7 jours d'intervalle sans prise avant de commencer la prochaine plaquette-calendrier. Si la prise de la pilule a été oubliée plus de 12 heures après l'heure habituelle, la pleine efficacité n'est plus garantie [15]. Valette® est la première et seule pilule disponible en Suisse qui ne contienne ni gluten, ni lactose [15].

L'efficacité contraceptive de Valette® repose sur des effets multiples: elle agit principalement en inhibant la maturation de l'ovule et 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 [15]. Valette® possède également, grâce au progestatif dienogest, un effet anti-androgénique [9, 15].

Effets positifs sur le profil des saignements

Outre 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® [15–17]. Une aménorrhée n'est cependant observée que chez un faible pourcentage des utilisatrices (Fig. 2) [16]. La proportion d'utilisatrices ayant des saignements intermenstruels ou spottings reste faible et diminue continuellement au cours de l'utilisation (8,0 % au début, 7,5 % après 3 cycles, 1,8 % après 18 cycles) [16].

Dans une étude allemande de phase III, le pourcentage de 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



2. L'utilisation de Valette® conduit à un profil menstruel régulier avec une faible proportion d'utilisatrices n'ayant plus de règles. Diagramme adapté d'après [16].

les femmes ont indiqué ne pas avoir de douleurs [16]. Dans une étude postcommerciale, une dysménorrhée avait été rapportée à l'inclusion par 189 des participantes (nouvelles utilisatrices de la pilule ou femmes ayant utilisé une autre pilule auparavant). 132 d'entre elles (70 %) ont constaté une amélioration sous Valette® [17].

Valette® en un coup d'œil [15]

Indication	Contraception orale
Dosage	2 mg de diénogest/ 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 [15–17]
- Efficacité anti-androgénique [9, 15]
- Diminution de la dysménorrhée [15–17]

Qlaira® (quadriphasique: 1 à 3 mg de valérate d'estradiol et 2 à 3 mg de diénogest) [2]

Selon le principe «autant que nécessaire, mais aussi peu que possible», Qlaira® est une pilule faiblement dosée qui n'expose les femmes qu'à un dosage hormonal juste nécessaire pour assurer une contraception fiable et un contrôle stable du cycle [2, 13, 18]. Dans le cadre d'une utilisation correcte, Qlaira® protège non seulement de façon fiable contre une grossesse non désirée (indice de Pearl: 0,42), mais offre aussi des propriétés supplémentaires qui apportent une solution simple et efficace aux attentes spécifiques liées aux problèmes concernant les règles, les symptômes menstruels pendant l'intervalle sans prise d'hormones ou la sexualité [2, 14, 19, 20].

Le deuxième principe actif contenu dans cette pilule – le valérate d'estradiol – est rapidement dégradé en estradiol, c'est-à-dire l'hormone naturellement produite par le corps de la femme [21]. Un avantage de l'estradiol est que son influence sur les paramètres hépatiques est 400 à 500 fois plus faible que celle de l'éthinylestradiol [6, 22].

Qlaira® est la seule pilule combinée homologuée en Suisse non seulement pour la contraception, mais aussi pour le traite-

ment de l'hyperménorrhée sans pathologie organique [2]. Les études témoignent d'une réduction considérable de 88 % des pertes médianes de sang menstruel en l'espace de sept cycles chez les femmes qui ont des règles très abondantes [19].

Qlaira® permet une bonne expérience en termes de contraceptifs oraux (pilules) et de cycles, et mérite donc sa place dans les consultations en matière de contraception [13]

- Une pilule alliant l'innovation et les propriétés éprouvées [7, 21]
- Une contraception fiable avec un rapport avantages-risques positif [2, 23, 24]
- Une réduction rapide et efficace des règles [2, 19] (Indication supplémentaire: traitement de l'hyperménorrhée idiopathique)
- Effets positifs sur la sexualité féminine et sur les symptômes menstruels, tels que maux de tête et douleurs du bas-ventre [14, 20]

Lorsqu'une réduction des règles et une bonne tolérance de la méthode de contraception jouent un rôle particulièrement important, Qlaira® offre aux femmes une alternative précieuse aux préparations usuelles contenant de l'éthinylestradiol.



Que faut-il prendre en considération avant la prescription de Valette®/Qlaira®?

La prescription de Qlaira® exige une prise en compte des risques, des contre-indications, des effets indésirables et des interactions possibles. Des études épidémiologiques suggèrent que la prise de contraceptifs oraux combinés (COC) pourrait être associée à un risque accru de maladies thromboemboliques artérielles et veineuses, telles qu'une thrombose veineuse profonde, une embolie pulmonaire, un in-

farctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral [2, 15]. Ces complications sont rares, mais elles peuvent avoir une issue fatale [2, 15]. Ce risque doit être pris en compte lors de la prescription, surtout en présence de facteurs de risque [2, 15]. On ignore à ce jour comment l'utilisation de valérate d'estradiol plutôt que d'éthinylestradiol en association avec le diénogest modifie cet aspect [2]. Des études à grande échelle sont nécessaires pour une évaluation probante du risque sous Qlaira®. C'est pourquoi l'étude INAS Score menée auprès de plus de 50 000 femmes dans le monde entier a été initiée en 2009 afin d'évaluer le risque thromboembolique sous Qlaira® [25]. Les paramètres examinés sont l'incidence des thromboembolies veineuses, des infarctus aigus du myocarde et des accidents vasculaires cérébraux [24]. Cette étude examine Qlaira® en comparaison avec tous les COC usuels. Les premiers résultats de l'étude sont attendus pour cette année. Dans les essais de laboratoire, Qlaira® s'est révélé avoir une influence moins forte sur des paramètres hémostatiques spécifiques qu'une pilule contenant de l'éthinylestradiol et du lévonorgestrel [23].

Les effets indésirables fréquents de Qlaira® englobent une prise de poids, une humeur dépressive, une instabilité émotionnelle, une diminution ou perte de la libido, des céphalées, des ballonnements, des douleurs abdominales, des nausées, de l'acné, des irrégularités des règles, des troubles mammaires et une dysménorrhée [2]. Les effets indésirables fréquents survenant sous Valette® ($\geq 1\%$ à $< 10\%$) englobent des céphalées et des douleurs mammaires (y c. sensibilité des seins) [15].

■ Dans le traitement de l'endométriose

Visanne®; 2 mg de diénogest [4]

Les douleurs pelviennes, particulièrement lors de la période des règles, font partie des symptômes les plus fréquents de l'endométriose [26]. Ces douleurs sont souvent considérées comme normales et peuvent affecter les femmes pendant des années. Pourtant, il existe un traitement permettant de diminuer rapidement les douleurs de façon simple et bien tolérée: Visanne® [4, 27–31].

Visanne® combat les douleurs à la racine et déploie une triple action

- Antiproliférative: la taille des lésions est réduite [28, 29].
- Anti-inflammatoire*: la cascade de l'inflammation est interrompue [30].
- Anti-angiogénique**: l'apport sanguin aux lésions est inhibé [31].

Visanne®, qui est admis aux caisses-maladie, contient le principe actif éprouvé diénogest, le seul progestatif qui offre une efficacité démontrée en cas d'endométriose [4]. Grâce à la formule de Visanne® en tant que monosubstance – sans œstrogène supplémentaire favorisant une croissance des lésions – la densité osseuse reste préservée malgré le traitement [4, 7, 27, 30, 32].

Que faut-il prendre en considération avant la prescription de Visanne®?

La prescription de Visanne® exige une prise en compte des risques, des contre-indications, des effets indésirables et des interactions possibles [4]. Parmi les effets indésirables fréquents figurent prise de poids, nervosité, fluctuations de l'humeur, états dépressifs, perte de la libido, trouble de l'attention, céphalées, migraine, troubles du sommeil, nausées, douleurs abdominales, ballonnements, vomissements, acné, alopecie, douleurs dorsales, troubles mammaires, kystes ovariens, bouffées de chaleur, manque de force, irritabilité [4]. Les patientes doivent être informées que des irrégularités des règles ou des saignements intermenstruels sont possibles, mais diminuent généralement au cours du traitement [4, 27]. Des études épidémiologiques ont révélé une faible corrélation entre l'utilisation d'un progestatif seul et une augmentation du risque d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cé-



*Expérience sur des cellules en culture

**Expérimentations sur l'animal et *in vitro*

rébral ou de thromboembolies veineuses [4].

Diénogest: l'essentiel en bref:

- *Le diénogest est un progestatif éprouvé (expérience de plus de 10 millions d'années-femmes)* [7].
- *Le diénogest est le seul progestatif alliant les propriétés favorables des dérivés de la 19-nortestostérone et des dérivés de la progestérone* [8, 9].
- *Le diénogest est bien toléré, présente une activité anti-androgénique et exerce des effets puissants sur la muqueuse utérine* [8, 10, 11].
- *Le diénogest est disponible en Suisse sous forme de contraceptif oral contenant de l'éthinylestradiol (Valette®) ou du valérate d'estradiol (Qlaira®) et sous forme de monosubstance pour le traitement de l'endométriose (Visanne®)* [2, 4, 15].

Texte:

Dr Therese Schwender, Römerswil

BIBLIOGRAPHIE:

1. https://fr.wikipedia.org/wiki/Carl_Djerassi [consulté: en août 2015].
2. Information professionnelle de Qlaira®, mise à jour de février 2012, Swissmedic, Institut suisse des produits thérapeutiques, www.swissmedicinfo.ch.
3. Information professionnelle de Diane®-35, mise à jour de février 2011, Swissmedic, Institut suisse des produits thérapeutiques, www.swissmedicinfo.ch.
4. Information professionnelle de Visanne®, mise à jour de novembre 2010, Swissmedic, Institut suisse des produits thérapeutiques, www.swissmedicinfo.ch.
5. Information professionnelle d'Angeliq®, mise à jour de juin 2012, Swissmedic, Institut suisse des produits thérapeutiques, www.swissmedicinfo.ch.
6. Sitruk-Ware R. Pharmacological profile of progestins. *Maturitas* 2004; 47: 277–83.
7. 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.
8. Oettel M, Carol W, Elger W. A 19-norprogesterone without 17-alpha-ethinyl group II: dienogest from a pharmacodynamic point of view. *Drugs of Today* 1995; 31: 517–36.
9. Pérez-Campos E. Ethinylestradiol/dienogest in oral contraception. *Drugs* 2010; 70: 681–9.
10. 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.
11. Mueck AO, Seeger H, Bühling KJ. Why use of dienogest for the first contraceptive pill with estradiol? *Gynecol Endocrinol* 2010; 26: 109–13.
12. Bitzer J, Parke S, Roemer T, et al. Endometrial safety of an oral contraceptive containing estradiol valerate and dienogest. *Int J Womens Health* 2011; 3: 127–32.
13. Ahrendt J, Makalová D, Parke S, et al. Bleeding pattern and cycle control with an estradiol-based oral contraceptive: a seven-cycle, randomized comparative trial of estradiol valerate/dienogest and ethinyl estradiol/levonorgestrel. *Contraception* 2009; 80: 436–44.
14. Macias G, Merki-Feld GS, Parke S, et al. Effects of a combined oral contraceptive containing oestradiol valerate/dienogest on hormone withdrawal-associated symptoms: Results from the multicentre, randomised, double-blind, active-controlled HARMONY II study. *J Obstet Gynaecol* 2013; 33: 591–6.
15. Information professionnelle de Valette®, mise à jour de mars 2014, Swissmedic, Institut suisse des produits thérapeutiques, www.swissmedicinfo.ch.
16. Moore C, Feichtinger W, Klinger G, et al. Clinical findings with the dienogest-containing oral contraceptive Valette®. *Drugs of Today* 1990; 23 (Suppl C): 53–68.
17. 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.
18. Endrikat J, Parke S, Trummer D, et al. Ovulation inhibition with four variations of a four-phasic estradiol valerate/dienogest combined oral contraceptive: results of two prospective, randomized, open-label studies. *Contraception* 2008; 78: 218–25.
19. Fraser IS, Parke S, Mellinger U, et al. Effective treatment of heavy and/or prolonged menstrual bleeding without organic cause: pooled analysis of two multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trials of oestradiol valerate and dienogest. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2011; 16: 258–69.
20. Caruso S, Agnello C, Romano M, et al. Preliminary study on the effect of four-phasic estradiol valerate and dienogest (E2V/DNG) oral contraceptive on the quality of sexual life. *J Sex Med* 2011; 8: 2841–50.
21. Duesterberg B. Pharmacokinetic and pharmacological features of oestradiol valerate. *Maturitas* 1982; 4: 315–24.
22. Sitruk-Ware R, Nath A. Metabolic effects of contraceptive steroids. *Rev Endocr Metab Disord* 2011; 12: 63–75.
23. Klipping C, Duijkers I, Parke S, et al. Hemostatic effects of a novel estradiol-based oral contraceptive: an open-label, randomized, crossover study of estradiol valerate/dienogest versus ethinylestradiol/levonorgestrel. *Drugs R D* 2011; 11: 159–70.
24. Jensen JT. Evaluation of a new estradiol oral contraceptive: estradiol valerate and dienogest. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11: 1147–57.
25. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01009684> [consulté: en août 2015].
26. Sinai N, Plumb K, Cotton L, et al. Differences in characteristics among 1000 women with endometriosis based on extent of disease. *Fertil Steril* 2008; 89: 538–45.
27. Strowitzki T, Marr J, Gerlinger C, et al. Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24-week, randomized, multicentre, open-label trial. *Hum Reprod* 2010; 25: 633–41.
28. Köhler G, Faustmann TA, Gerlinger C, et al. A dose-ranging study to determine the efficacy and

safety of 1, 2 and 4 mg of dienogest daily for endometriosis. *Int J Gynecol Obstet* 2010; 108: 21–5.

29. Katsuki Y, Takano Y, Futamura Y, et al. Effects of dienogest, a synthetic steroid, on experimental endometriosis in rats. *Eur J Endocrinol* 1998; 138: 216–26.

30. Mita S, Shimizu Y, Notsu T, et al. Dienogest inhibits Toll-like receptor 4 expression induced by costimulation of lipopolysaccharide and high-mobility group box 1 in endometrial epithelial cells. *Fertil Steril* 2011; 96: 1485–9.

31. Nakamura M, Katsuki Y, Shibutani Y, et al. Dienogest, a synthetic steroid, suppresses both embryonic and tumor-cell-induced angiogenesis. *Eur J Pharmacol* 1999; 386: 33–40.

32. Barbieri RL. Endometriosis and the estrogen threshold theory. *J Reprod Med* 1998; 43 (3 Suppl): 287–92.

Informations complémentaires:



Science For A Better Life

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

L.CH.MKT.WHC.08.2015.0816-DE/FR

Information professionnelle abrégée de Visanne®, Valette® et Qlaira®:

Visanne®: C: Cpr. à 2 mg de diénogest + excipients. I: Traitement de l'endométriose. P: 1 cpr./jour en prise continue. CI: Thromboembolies veineuses (TEV); maladies thromboemboliques artérielles (TEA); diabète avec altérations vasculaires; maladie hépatique sévère avec paramètres hépatiques anormaux; tumeurs hépatiques bénignes ou malignes; saignements vaginaux non diagnostiqués; hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients. MG: Avant le début/la reprise du traitement: anamnèse complète de la patiente (y compris antécédents familiaux); examen général + gynécologique avec prise en compte des CI + MG, puis contrôles réguliers par la suite; exclusion d'une grossesse; arrêt d'utilisation de contraceptifs hormonaux. Analyse individuelle du rapport avantages-risques avant le traitement: règles trop abondantes, surtout en présence de léiomyomes utérins ou d'un adénomyome utérin; risque d'ostéoporose; dépression; surveillance attentive lors de diabète; follicules ovariens persistants; antécédent de grossesse extra-utérine (incidence accrue de GEU sous progestatifs seuls vs contraceptifs oraux œstro-progestatifs). FR vasc.: Des études épidémiol. ont révélé une faible corrélation entre l'utilisation de progestatifs seuls et un risque accru d'IM ou de thromboembolie cérébrale + un risque légèrement accru de TEV (TEV, EP). Symptômes/FR: voir l'inf. prof. Arrêt immédiat: lors de susp. de TEA/TEV; lors d'hypertension sign.; au moins 4 semaines avant une opération planifiée + pendant une immobilisation; lors d'ictère +/- prurit lié à une cholestase; aggravation d'une dépression préexistante; douleurs épigastriques sévères/hépatomégalie. IA: Les inducteurs du CYP-P450 peuvent réduire l'efficacité thérapeutique. Les inhibiteurs du CYP3A4 tels qu'antifongiques azolés, cimétidine, vérapamil, macrolides, diltiazem, inhibiteurs de protéase, antidépresseurs et jus de pamplemousse peuvent augmenter le taux plasmatique de progestérone. G/A: Ne pas utiliser. EI: Fréquents: prise de poids, nervosité, fluctuations de l'humeur, état dépressif, perte de libido, trouble de l'attention, céphalées, migraine, troubles du sommeil, nausée, douleurs abdominales, ballonnements, vomissements, acné, alopecie, douleurs dorsales, troubles mammaires, kystes ovariens, bouffées de chaleur, asthénie, irritabilité, saignements utérins/vaginaux. Autres EI: voir l'inf. prof. Pr.: 2x14, 6x14. Liste B. Mise à jour: nov. 2010.

Valette®: C: Dragées à 2 mg de diénogest (DNG) + 0,03 mg d'éthinylestradiol + excipients. I: Contraception orale (CO). P: 1 dragée/jour durant 21 jours consécutifs, puis pause de 7 jours sans prise. CI, MG, IA, G/A: voir ci-dessous les informations de sécurité importantes. EI: Fréquents: céphalées, douleurs mammaires. EI occasionnels + rares: voir l'inf. prof. Pr.: 1x21, 3x21, 6x21. Liste B. Mise à jour: mars 2014.

Qlaira®: C: Comprimés pell.: 2 cpr.: 3 mg de valérate d'estradiol (E2V), 5 cpr.: 2 mg d'E2V + 2 mg de diénogest (DNG), 17 cpr.: 2 mg d'E2V + 3 mg de DNG, 2 cpr.: 1 mg d'E2V, 2 cpr. placebo. Excipients. I: Contraception orale (CO), traitement d'une hyperménorrhée chez les femmes sans pathologie organique qui souhaitent une CO. P: 1 cpr./jour dans l'ordre indiqué, sans interruption de prise. CI, MG: voir ci-dessous les informations de sécurité importantes. En cas d'hyperménorrhée, un examen du vagin + col utérin à l'aide d'un spéculum ainsi qu'une évaluation échographique de l'épaisseur + état de l'endomètre sont nécessaires pour exclure une cause organique. IA, G/A: voir ci-dessous les informations de sécurité importantes. EI: Fréquents: prise de poids, céphalées, ballonnements, douleurs abdominales, nausées, acné, irrégularité des règles, troubles mammaires, dysménorrhée, états dépressifs, instabilité émotionnelle, dépression, réduction + perte de la libido. Autres EI voir l'information professionnelle. Pr.: 1x28, 3x28, 6x28. Liste B. Mise à jour: février 2012.

Informations de sécurité importantes concernant Valette® et Qlaira®: CI: Événements thromboemboliques artériels/veineux (TEA/TEV), y compris stades préliminaires; prédisposition/facteurs de risque multiples de thromboses veineuses/artérielles (hypertension sévère, dyslipoprotéïnémie sévère, etc.); migraine avec sympt. neurol. focaux; diabète avec altérations vasculaires; maladie hépatique sévère avec paramètres hépatiques anormaux; tumeurs hépatiques bénignes ou malignes; malignités influencées par les hormones stéroïdiennes sexuelles; saignements vaginaux non expliqués; hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients. MG: Avant le début/la reprise de l'utilisation: anamnèse complète de la patiente (y compris antécédents familiaux) + examen physique avec prise en compte des CI + MG, et ensuite contrôles tous les 6 à 12 mois. Des études épidémiol. suggèrent que les femmes sous CHC ont un risque accru de TEV/TEA. Le risque de TEV est le plus élevé pendant la 1^{re} année d'utilisation (ou de reprise) d'un CHC. Les TEV ont une issue fatale dans 1 à 2 % des cas. Les données disponibles sur les CHC au DNG sont insuffisantes pour comparer le risque de TEV par rapport aux autres CHC. Symptômes/facteurs de risque: voir l'inf. prof. Certaines études épidémiologiques suggèrent un risque accru de cancer du col utérin lors d'une prise de CHC à long terme. Le risque relatif de cancer du sein est légèrement accru sous CHC (RR = 1,24). Arrêt immédiat dans les cas suivants: 1^{re} apparition/exacerbation de maux de tête sévères/de type migraineux; apparition soudaine de troubles de la vue, de la parole ou d'autres fonctions sensorielles; 1^{ers} signes d'événements thromboemboliques; au moins 4 semaines avant une opération planifiée + pendant une immobilisation; augm. signif. de la tension artérielle (contrôles répétés); ictère, hépatite, prurit généralisé; douleurs épigastriques sévères/hépatomégalie; grossesse établie ou suspectée. IA: Les IA entre une CHC et d'autres médicaments peuvent causer des saignements intermenstruels et/ou un échec de la contraception. Les inducteurs du CYP3A4 (p.ex. phénytoïne, barbituriques, primidone, carbamazépine, rifampicine), inhibiteurs de la protéase du VIH (p.ex. ritonavir), inhibiteurs non nucléosidiques de la TI (p.ex. névirapine), les prép. de millepertuis et les antibiotiques peuvent affecter l'efficacité contraceptive. Les effets pharmacologiques de la ciclosporine, de la lamotrigine et d'autres médicaments peuvent être influencés; consulter les inf. prof. des co-médications. G/A: Contre-indiqué pendant la grossesse. Ne pas utiliser pendant l'allaitement.

Veuillez consulter l'information professionnelle sur www.swissmedinfo.ch pour de plus amples informations. Bayer (Schweiz) AG, Grubenstrasse 6, 8045 Zurich. L.CH.WHC.12.2014.0727-DE/FR

LIEBE UND VERTRAUEN
GEHÖREN ZUSAMMEN. VERHÜTUNG UND
VERTRÄGLICHKEIT AUCH.



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. Jeanine®: Clinical experience of using innovative Progestine (Dienogest) in combination with Ethinylestradiol for contraception purposes. *Women Health (Kyrl.)* 2003;1(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-/böartige Lebertumore; Sexualsteroid-beeinflusste Malignome, ungelöste 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, ß-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.verhuethunginfo.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



Bayer HealthCare

Valette®

DIENOGEST. ERFAHRUNG KOMMT AUS DER PRAXIS.



IN DER
ENDOMETRIOSE THERAPIE

IN DER
VERHÜTUNG



DIENOGEST

VIELSEITIG EINSETZBAR^{1,2,3}

GUT VERTRÄGLICH UND BEWÄHRT^{1,2,3,4,5}

WIRKT STABILISIEREND AUF DAS ENDOMETRIUM^{6,7}

E2V=Estradiolvalerat; EE=Ethinylestradiol; DNG=Diengest

REFERENZEN:

1. Fachinformation Qlaira®, Stand Februar 2012, Swissmedic Schweizerisches Heilmittelinstitut, www.swissmedicinfo.ch. 2. Fachinformation Visanne®, Stand November 2010, Swissmedic Schweizerisches Heilmittelinstitut, www.swissmedicinfo.ch. 3. Fachinformation Valette®, Stand März 2014, Swissmedic Schweizerisches Heilmittelinstitut, www.swissmedicinfo.ch. 4. Mueck A, et al. Why use of dienogest for the first contraceptive pill with estradiol? *Gynecological Endocrinology* 2010;26(2):109-113. 5. 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. 6. Fraser I, et al. Effective treatment of heavy and/or prolonged menstrual bleeding without organic cause: pooled analysis of two multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trials of oestradiol valerate and dienogest. *The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care*, 2011;16:258-269. 7. Oettel M, Carol W, Elger W. A 19-norprogesterone without 17 α -ethynyl group II: dienogest from a pharmacodynamic point of view, *Drugs Today* 1995;31:517-536.

Kurzfachinformation Visanne®, Valette® und Qlaira®:

Visanne®: Z: Tabl. à 2mg Dienogest + Hilfsstoffe. I: Behandlung der Endometriose. D: 1 Tabl./Tag kontinuierliche Einnahme. KI: Venöse Thromboembolien (VTE); arterielle thromboembolische Erkrank. (ATE); Diabetes mellitus m. Gefässveränderungen; Schw. Lebererkrank. m. abnormen Leberfunktionsparam.; gut-/böartige Lebertumore; sexualhormonabh. maligne Tumore; ungeklärte Vaginalblutung; Überempf. gegenüber Wirk- o. Hilfsstoffen. **VM:** Vor Beginn/Wiederaufnahme kompl. Eigen- + Familienanamnese, allg. + gynäkol. Untersuchung unter Berücksichtigung d. KI + VM + Kontrollen in regelm. Abständen; Ausschl. einer SS; Absetzen hormonaler Kontrazeptiva. Individuelle Risiko-Nutzen-Analyse vor d. Behandlung: verstärkte Blutungen insb. bei uterinen Leiomyomen o. Adenomyosis uteri; Osteoporose-Risiko; Depression; sorgf. Überwachung bei Diabetes mellitus; persistierende Ovarialfollikel; EUG i. d. Anamn. (erhöhte Rate ektopischer SS bei Gestagen-Monopräparaten vs komb. oralen Kontrazeptiva). **Vask. RF:** Epidem. Studien zeigten einen schwachen Zusammenhang zw. d. Anw. v. Gestagen-Monopräp. + einem erhöhten Risiko für MI o. zerebrale Thromboembolien, + ein leicht erhöhtes Risiko für VTE (TVT, LE). Betr. Symptome/RF siehe FI. **Sofortiges Absetzen bei:** Vd. a. ATE/VTE; anhaltende klin. sign. Hypertonie; mind. 4 Wochen vor geplanter OP + während Immobilisation; Ikterus +/o. Cholestase-bedingten Pruritus; zunehmendem Schweregrad bestehender Depression; starken Oberbauchschm./Lebervergr.; IA: CYP-P450-Induktoren können d. therap. Wirksamkeit herabsetzen. CYP3A4-Inhibitoren wie Azol-Antimykotika, Cimetidin, Verapamil, Makrolide, Diltiazem, Protease-Inhibitoren, Antidepressiva + Grapefruitsaft können die Plasmaspiegel von Progesteron erhöhen. **SS/S:** Keine Anwendung. **UW:** Häufig: Gewichtszunahme, Nervosität, Stimmungsveränd., depressive Verstimmung, Libidoverlust, Aufmerksamkeitsstörung, Kopfschmerzen, Migräne, Schlafstörungen, Übelkeit, Bauchschm., Blähungen, Erbrechen, Akne, Alopecie, Rückenschm., Brustbeschw., Ovarialzysten, Hitzewallungen, Asthenie, Reizbarkeit, uterine/vag. Blutungen. Weitere UW siehe FI. P: 2x14, 6x14. **Liste B.** Stand Nov. 2010. **Valette®:** Z: Dragée 2mg Dienogest (DNG) + 0.03mg Ethinylestradiol + Hilfsstoffe. I: Orale Kontrazeption (OC). D: 1 Tabl./Tag an 21 aufeinanderfolgenden Tagen, anschl. 7-tägige Einnahmepause. **KI, VM:** s.u. wichtige Sicherheitsinfo. Bei Hypermenorrhoe ist eine Spekulum-Untersuchung d. Vagina + Zervix, sowie eine sonographische Beurteilung v. Dicke + Beschaffenheit d. Endometriums erforderlich, um eine organ. Ursache d. Blutungsstörungen auszuschl. **IA, SS/S:** s.u. wichtige Sicherheitsinfo. **UW:** Häufig: Kopfschm., Brustschm., Gelegentliche & seltene UW siehe FI. P: 1x21, 3x21, 6x21. **Liste B.** Stand März 2014. **Qlaira®:** Z: Filmtabl.: 2 Tabl.: 3mg Estradiolvalerat (E2V), 5 Tabl.: 2mg E2V + 2mg Dienogest (DNG), 17 Tabl.: 2mg E2V + 3mg DNG, 2 Tabl.: 1mg E2V, 2 Placebotabl. Hilfsstoffe. I: Orale Kontrazeption (OC), Behandlung einer Hypermenorrhoe bei Frauen ohne path. Organbefund, die eine OC wünschen. D: 1 Tabl./Tag in angegebener Reihenfolge, keine Einnahmepause. **KI, VM:** s.u. wichtige Sicherheitsinfo. Bei Hypermenorrhoe ist eine Spekulum-Untersuchung d. Vagina + Zervix, sowie eine sonographische Beurteilung v. Dicke + Beschaffenheit d. Endometriums erforderlich, um eine organ. Ursache d. Blutungsstörungen auszuschl. **IA, SS/S:** s.u. wichtige Sicherheitsinfo. **UW:** Häufig: Gewichtszunahme, Kopfschmerzen, Blähungen, Bauchschmerzen, Übelkeit, Akne, Blutungsunregelmäßigkeiten, Brustbeschwerden, Dysmenorrhoe, depressive Verstimmung, emotionale Labilität, Depression, verminderte Libido + Libidoverlust. Weitere UW siehe FI. P: 1x28, 3x28, 6x28. **Liste B.** Stand Feb. 2012.

Wichtige Sicherheitsinformationen zu Valette® und Qlaira®: KI: Arterielle/venöse thrombo-tische/-embolische Ereignisse (ATE/VTE) einschl. Prodromi, schw./multipl. Risikofaktoren/Prädisposition für venöse/arterielle Thrombosen (schw. Hypertonie, schw. Fettstoffwechselstörung etc.), Migräne m. fok. 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:** Vor Beginn/Wiederaufnahme d. Anw. sollte eine sorgf. Eigen-/Fam.-Anamnese + körperliche Untersuchung unter Berücksichtigung d. KI + VM durchgeführt werden + halb- bis jährlich wiederholt werden. Epidem. 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 (auch bei erneuter Einnahme eines CHC). In 1-2% der Fälle verläuft eine VTE letal. Für komb. DNG-Präp. ist d. Datenlage nicht ausreichend für Vergl. des VTE-Risikos mit anderen CHCs. Betr. Symptome/Risikofaktoren siehe FI. Einige epidem. 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, signif. Blutdruckanstieg (wiederholte Messung), Ikterus, Hep., generalisiertem Pruritus, starke Oberbauchschm./Lebervergr., SS/ Va. SS. **IA:** IA zwischen CHC u. a. Arzneimitteln können zu Durchbruchblutungen u./o. Versagen d. kontrazeptiven Schutzes führen. CYP3A4-Induktoren (z.B. Phenytoin, Barbiturate, Primidon, Carbamazepin, Rifampicin), HIV Protease Inhibitoren (z.B. Ritonavir), nicht-nukleosidische RT-Hemmer (z.B. Nevirapin), Johanniskrautpräp. (Hypericum) + Antibiotikather. können d. kontrazeptive Wirkung beeinträchtigen; d. pharmakologische Wirkung v. Cyclosporin, Lamotrigin + weiteren Medikamenten kann beeinflusst werden, FI der Kommed. beachten. **SS/S:** SS KI. S nicht anwenden.

Weiterführende Informationen entnehmen Sie bitte den FI auf www.swissmedicinfo.ch. L.CH.WHC.12.2014.0727-DE/FR



Bayer HealthCare

BAYER (SCHWEIZ) AG, GRUBENSTRASSE 6, 8045 ZÜRICH