

Sie fragen – Experten antworten

K. Schaudig¹, A. Schwenkhagen¹, N. Jaekel¹, T. Römer²

■ Unsere Serie „Hormonsprechstunde“ beantwortet Fragen aus dem Bereich der Endokrinologie, die sich in der täglichen gynäkologischen Praxis stellen. Einerseits gibt es mehr und mehr valide Daten aus Studien, die uns eine Leitschnur in der Behandlung unserer Patientinnen geben. Andererseits wissen wir sehr wohl, dass ein individuelles Konzept notwendig ist, um gerade in schwierigen Fällen die für die Patientin optimale Entscheidung zu finden. Die Fälle kommen aus der Praxis und werden von ausgewählten Experten praxisnah mit konkreten Lösungsvorschlägen beantwortet. Die Antwort soll darüber hinaus helfen, in ähnlich gelagerten Fällen gute Lösungen zu finden.

Folgende Anfrage erreichte uns:

Ich habe eine 23-jährige, normgewichtige Patientin mit einer durch Laparoskopie festgestellten Endometriose (rARSM-Stadium II). Bereits als Teenager wurde sie wegen einer zunehmenden Dysmenorrhoe mit einem kombinierten oralen Kontrazeptivum behandelt, was zur Beschwerdefreiheit führte. Nach Absetzen des Ovulationshemmers wegen „Hormonmüdigkeit“ entwickelte sie erneut eine starke Dysmenorrhoe. Da zwischenzeitlich eine Faktor-V-Leiden-Mutation festgestellt worden war (nach Lungenembolie der Mutter im Alter von 42 Jahren, die ebenfalls eine Faktor-V-Leiden-Mutation hat), wurde eine Behandlung mit 2 mg Dienogest eingeleitet. Dieses setzte die Patientin nach 6 Wochen aufgrund von Blutungs-

störungen wieder ab. Bei der darauf folgenden Laparoskopie zeigte sich die oben beschriebene Endometriose, die operativ saniert wurde. Jetzt stellt sich die Frage nach der Anschlussbehandlung. Die Patientin steht einer erneuten Einnahme von Dienogest skeptisch gegenüber, levonorgestrelhaltige Intrauterinpessare lehnt sie ab. Im Wesentlichen wünscht sie Beschwerdefreiheit sowie Kontrazeption bei möglichst natürlicher hormoneller Therapie. Wie würden Sie in diesem Fall die Patientin beraten?

Grundsätzlich geht es bei der Patientin um zwei Dinge:

1. Rezidivprophylaxe: Nach einer Endometriose-Operation können bei jeder zweiten Patientin innerhalb von 5 Jahren neue Endometrioseherde auftreten (1). Vor diesem Hintergrund wird generell die langfristige (hormonelle) Nachbehandlung einer laparoskopisch sanierten Endometriose empfohlen (2), sowohl mit dem Ziel einer Rezidivprophylaxe als auch mit dem Ziel einer möglichst dauerhaften Beschwerdefreiheit.
2. Kontrazeption: Die Patientin wünscht eine sichere Kontrazeption. Der Einsatz kombinierter hormonaler Kontrazeptiva kommt vor dem Hintergrund der Faktor-V-Leiden-Mutation bei ihr nicht in Betracht (3).

Hormonelle Therapie der Endometriose

Alle hormonellen Therapien verfolgen das Ziel, Größe und Aktivität der Läsionen zu reduzieren, um hierdurch das Ausmaß der Endometriose-assoziierten Beschwerden zu verringern und im Idealfall eine völlige Beschwerdefrei-



Hormonsprechstunde Fragen aus der Praxis – Experten antworten

Dr. Anneliese Schwenkhagen und Dr. Katrin Schaudig, Praxis für gynäkologische Endokrinologie HORMONE HAMBURG, sind ausgewiesene Hormonspezialistinnen. Sie wählen aus den eingesendeten Fällen die interessantesten Fragen aus. Wenn Sie Fragen aus Ihrer Praxis haben, mailen Sie diese bitte an: endokrinologie@laborarztpraxis.de

heit zu erreichen. Bei bereits operativ sanierter Endometriose gilt es, dem Wachstum bzw. der Progredienz möglicherweise bei der Operation nicht sichtbarer Herde entgegenzuwirken. Entscheidend ist hierbei die Induktion einer Amenorrhoe (2).

Laut geltender AWMF-Leitlinie zur „Diagnostik und Therapie der Endometriose“ (4) sollte zur symptomatischen medikamentösen Therapie der Endometriose als Erstliniensubstanz ein geeignetes Gestagen eingesetzt werden (bevorzugt Dienogest). In der Zweitlinientherapie können kombinierte orale Kontrazeptiva, andere Gestagene (oral oder lokal) sowie GnRH-Analoga eingesetzt werden. Im deutschsprachigen Raum sind nur Dienogest 2 mg und GnRH-Analoga zur Therapie der Endometriose zugelassen.

Das Wirkprinzip der Gestagenmonotherapie zur Behandlung der Endometriose basiert zum einen auf einer Drosselung der hypothalamo-hypophysär-ovariellen Achse mit einer re-

¹ HORMONE HAMBURG, Praxis für gynäkologische Endokrinologie, Hamburg

² Abteilung Gynäkologie und Geburtshilfe, Evangelisches Klinikum Köln Weyertal

duzierten Östrogenbildung. Die hierunter erreichten Estradiolspiegel liegen in der Regel auf einem niedrigeren Niveau als die normalerweise bei jungen fertilen Frauen gemessenen mittleren Estradiolspiegel (durchschnittlich 80–100 pg/ml). Zum anderen führt die Gabe des Gestagens zu einer Dezydualisierung und Atrophisierung von Endometrioseherden, einer Hemmung von Matrixmetalloproteinasen und einer Angiogenesehemmung.

Umfangreiche Evidenz für die Behandlung von Endometriose-Patientinnen liegt für die Gestagene Dienogest und Norethisteronacetat vor. Depot-Medroxyprogesteronacetat (DMPA) sollte aufgrund der langfristigen negativen Auswirkungen auf den Knochen und das Gewicht eher nicht zum Einsatz kommen. Zudem muss das hiermit verbundene erhöhte Thromboserisiko beachtet werden (2, 3).

Klinische Studien haben gezeigt, dass Dienogest im Hinblick auf die Reduktion von Dysmenorrhoe und chronischen Unterbauchschmerzen sowie der Anzahl von Rezidiven nach operativer Laparoskopie gleich effektiv wie eine Behandlung mit GnRH-Analoga ist (5). GnRH-Analoga bewirken im Regelfall eine komplette Downregulation der hypophysär-ovariellen Achse mit einem daraus resultierenden Östrogenmangel. Aus diesem Grund sollten GnRH-Analoga in der Anwendung auf einen Zeitraum von 3–6 Monaten beschränkt bzw. bereits in diesem Zeitraum oder bei längerer Anwendung um eine Add-back-Therapie mit einer geeigneten Östrogen-Gestagen-Kombination ergänzt werden. Hierdurch sollen die Folgen des Östrogenmangels so gering wie möglich gehalten werden, ohne die therapeutische Wirksamkeit der Behandlung mit dem GnRH-Analoga zu beeinflussen (2, 4).

Bei allen anderen Therapieoptionen (siehe unten) handelt es sich um individuelle Therapieversuche, also um eine Anwendung außerhalb der Zulassung/„off label“. Dies schließt eine entsprechende Behandlung aber keinesfalls aus.

Individualisierte Therapie mit Gestagenen bei Patientinnen mit Endometriose

Bei der Wahl des Gestagens muss prinzipiell dessen Suppressionspotenzial auf die hypothalamo-hypophysär-ovarielle Achse beachtet werden. Je höher das Gestagen dosiert ist, desto stärker der antigonadotrope (d. h. supprimierende) Effekt und damit auch die Drosselung der Follikelreifung (und der Estradiolbildung). Liegt die Gestagendosierung nur knapp oberhalb der Ovulationshemmdosis (siehe Tab. 1), wird die hypothalamo-hypophysär-ovarielle Achse in der Regel nur partiell supprimiert, sodass die Ovulation zwar ausbleibt, aber noch eine gewisse folliculäre Estradiolsekretion erhalten bleibt. Liegt die Gestagendosierung deutlich oberhalb der Ovulationshemmdosis, kommt es zur stärkeren Drosselung der Follikelreifung, was – je nach Ausmaß der Drosselung – zu einem relativen oder absoluten Östrogenmangel führen kann. Dies bedarf dann einer Add-back-Therapie in Form eines Östrogens, um die Folgen des Östrogenmangels abzufangen.

Mikronisiertes Progesteron und Dydrogesteron (Retrosomer des Progesterons) supprimieren die Gonadotropin-

sekretion in den gängigen Dosierungen kaum und führen somit in aller Regel nicht zu einer relevanten Drosselung der Follikelreifung und nicht zu einer Ovulationshemmung (6). Damit kommen sie bei prämenopausalen Patientinnen weder zur Kontrazeption noch zur Endometriose-therapie in Betracht (es sei denn im Zusammenhang mit einer Add-back-Therapie bei Einsatz von GnRH-Analoga).

Wird eine Endometriose-Patientin mit einer Gestagenmonotherapie behandelt, empfiehlt es sich aus unserer klinischen Sicht, das Ausmaß der ovariellen Suppression bzw. der Östrogenisierung anamnestisch, klinisch (z. B. Östrogenisierung des Vaginalepithels) und sonografisch (Endometriumdicke? folliculäre Reaktion?) zu evaluieren. Ergänzend kann eine Bestimmung von Estradiol und den Gonadotropinen im Serum sinnvoll sein. Sollte eine Östrogenmangelsituation vorhanden sein oder sich im Verlauf der Therapie entwickeln, kommt eine Reduktion der Gestagendosis oder eine ergänzende Estradiol-Therapie in Betracht. Ist die Suppression unzureichend, was auch unter einer doppelten Ovulationshemmdosis möglich ist, kann eine Erhöhung der Gestagendosis der nächste therapeutische Schritt sein.

Folgende Therapieoptionen ergeben sich damit für die oben geschilderte Patientin:

Dienogest (DNG)

Seit 2010 ist in Deutschland Dienogest mit der Dosierung 2 mg/Tag zur Endometriose-therapie zugelassen. Die Wirksamkeit und Sicherheit wurde in zahlreichen klinischen Studien untersucht (4).

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen, Brustspannen, depressive Verstimmung sowie Akne. Blutungsstörungen zeigten sich häufig nur initial (7).

Die Serumestradiolspiegel werden in der Literatur etwas unterschiedlich angegeben (nach 24 Wochen Therapie mit

Ovulationshemmdosis wichtiger Gestagene	
Gestagen	Ovulationshemmdosis
Chlormadinonacetat	1,7 mg/Tag
Cyproteronacetat	1 mg/Tag
Desogestrel	0,06 mg/Tag
Dienogest	1 mg/Tag
Drospirenon	2 mg/Tag
Gestoden	0,04 mg/Tag
Levonorgestrel	0,06 mg/Tag
Norethisteronacetat	0,5 mg/Tag
Norethisteron	0,4 mg/Tag
Norgestimant	0,2 mg/Tag
Nomegestrolacetat	1,25 mg/Tag

Tab. 1. (modifiziert nach (6))

durchschnittlich 68 pg/ml (8) bzw. 56,36 (19,01–485,07) pg/ml (9) und nach 36 Monaten mit 36 ± 13 pg/ml (10)). Bei experimentellen Untersuchungen zu arteriell-vaskulären Effekten verhielt sich DNG neutral. Auch mit hohen Dosierungen von 20 mg DNG zeigten sich keine relevanten Effekte auf die Gerinnungsparameter, sodass DNG als Monosubstanz auch bei erhöhtem VTE-Risiko angewendet werden kann (11). Allerdings ist das Präparat trotz doppelter Ovulationshemmdosis nicht zur Kontrazeption zugelassen, worüber die Patientin explizit aufgeklärt werden muss.

Desogestrel (DSG)

Desogestrel-Präparate liegen mit der Dosierung von 75 µg nur knapp oberhalb der Ovulationshemmdosis von 60 µg. Damit ist in aller Regel eine follikuläre Reifung vorhanden und es zeigen sich in den Zulassungsstudien durchschnittliche Estradiolspiegel von 74 pg/ml (12). In unserer klinischen Erfahrung kann der Spiegel – insbesondere bei längerer Behandlungsdauer – aber deutlich niedriger liegen. Das Präparat wird als östrogenfreier Ovulationshemmer klassifiziert. In vielen Fällen kann im Behandlungsverlauf eine Amenorrhoe erreicht werden. Nach Absetzen ist diese im Gegensatz zur Therapie mit Depot-MPA schnell reversibel. Insbesondere zu Beginn zeigen sich gehäuft Blutungsstörungen mit resultierender Unzufriedenheit der Anwenderinnen (12, 13). Auch kann man beim klinischen Einsatz immer wieder das Auftreten von Androgenisierungserscheinungen beobachten, was sich durch die androgene Partialwirkung von Desogestrel erklärt sowie dessen senkenden Einfluss auf das SHBG, was wiederum zu einer Erhöhung des freien Androgenindex führt.

Drospirenon (DRSP)

Seit dem Frühjahr 2021 ist in Deutschland ein weiterer östrogenfreier Ovulationshemmer zugelassen, der 4 mg Drospirenon mono enthält. Das Präparat ist für die Anwendung mit einem 4-tägigen hormonfreien Intervall nach 24-tägiger Hormonanwendung konzipiert

(24+4). Unter diesem östrogenfreien Ovulationshemmer kommt es durch Drosselung der Follikelreifung zu durchschnittlichen Estradiolspiegeln von 50 pg/ml.

Das Blutungsmuster ist vermutlich aufgrund dieser zyklischen Anwendung günstiger als unter DSG. In den Zulassungsstudien traten trotz Einschluss eines Risikokollektivs keine venösen oder arteriellen Ereignisse auf, sodass es aller Wahrscheinlichkeit nach auch bei thrombosegefährdeten Patientinnen eingesetzt werden kann. Um eine therapeutische Amenorrhoe und damit gegebenenfalls eine noch bessere Reduktion der Endometriose-assoziierten Symptome zu erreichen, sollte man der Patientin auf jeden Fall eine kontinuierliche Anwendung des Präparats im Langzyklus ohne hormonfreies Intervall empfehlen (Weglassen der letzten 4 wirkstofffreien Pillen). Hierzu laufen zurzeit Studien bei Patientinnen mit Endometriose. Das Präparat ist allerdings dafür nicht zugelassen und die Patientin muss selbstverständlich über den „Off-Label-Use“ aufgeklärt werden. In der klinischen Praxis spricht aber nichts gegen diesen Therapieversuch mit der Überlegung, die bei einer Endometriose gewünschte Amenorrhoe herbeizuführen (13, 14, 15, 16). Da das Drospirenon (ebenso wie Dienogest) eine antiandrogene Partialwirkung hat, ist das Auftreten von Androgenisierungssymptomen nicht zu erwarten (anders als beim Desogestrel) (6).

Chlormadinonacetat (CMA)

CMA ist als 2-mg-Präparat zur Behandlung von Zyklus- und Blutungsstörungen zugelassen. Die Ovulationshemmdosis liegt bei 1,7 mg/Tag. Bei einer kontinuierlichen Anwendung von 2 mg/Tag und damit der 1,3-fachen Ovulationshemmdosis sollte in Anlehnung an DSG eine Ovulationshemmung gegeben sein. Zusätzlich trägt der gestagene Effekt auf Endometrium, Tubenmotilität und Zervixschleim zur kontrazeptiven Sicherheit bei. Klinische Studien zur kontrazeptiven Sicherheit dieses Verfahrens liegen aber bislang nicht vor. Sicherheitshalber sollte da-

her bei gewünschter Kontrazeption die ca. 2, 5-fache Ovulationshemmdosis mit 4 mg/Tag gegeben werden. In dieser Dosierung ist nach unserer klinischen Erfahrung in den meisten Fällen von einer guten Suppression der ovariellen Funktion auszugehen und nicht mit dem Eintritt einer Schwangerschaft zu rechnen. Bei einer kleineren Untersuchung zur Thrombogenität von CMA mono zeigte sich unter der Anwendung von 10 mg CMA/Tag über 2 Jahre in einem Risikokollektiv keine erhöhte Inzidenz für venöse Thromboembolien (17). Die Patientin muss darüber aufgeklärt werden, dass die Anwendung sowohl zur Therapie der Endometriose als auch zur Kontrazeption „off-label“ ist.

Zurück zu unserer Patientin

Bei positiver Familienanamnese mit stattgehabter Lungenarterienembolie (LAE) bei der Mutter und nachgewiesener heterozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation bei Mutter und Patientin besteht bei der Patientin ein erhöhtes Risiko für venöse Thromboembolien (VTE). Laut der aktuellen S3-Leitlinie zur hormonalen Kontrazeption sind alle kombinierten hormonalen Kontrazeptiva (KHK) in dieser Situation kontraindiziert. Dies gilt nicht nur für orale Präparate, sondern auch für den Vaginalring und das Verhütungspflaster. Gestagenmonopräparate sind – mit Ausnahme von Depot-Medroxyprogesteronacetat (DMPA) – nicht mit einem erhöhten VTE-Risiko assoziiert und können deshalb in der vorliegenden Situation zum Einsatz kommen (3).

Da bei allen oben genannten Gestagenen nur Dienogest 2 mg eine Zulassung zur Endometriose-therapie hat, ist das Präparat in Anlehnung an die Leitlinie (4) als First-Line-Therapie zu wählen. Die von der Patientin geäußerte Skepsis gegenüber einer Hormontherapie wird man im Beratungsgespräch zur Notwendigkeit einer endokrinen Therapie noch einmal genauer thematisieren müssen. Potenzielle Nebenwirkungen sollten besprochen werden. In diesem Zusammenhang ist es von besonderer Bedeutung, auf die zu Beginn der The-

rapie nicht selten auftretenden Blutungsprobleme einzugehen. In Hinblick auf die unter Dienogestmonotherapie beobachteten stark variablen Estradiolspiegel kann im Einzelfall entweder eine additive (niedrig dosierte) Östrogengabe oder auch eine Anhebung der Dienogestdosis in Betracht kommen. Ob eine solche Intervention erforderlich sein wird, bleibt abzuwarten.

Zur Behebung von Blutungsstörungen unter Einsatz von Gestagenmonopreparaten gibt es eine Reihe von Therapieansätzen, die man bei entsprechender Problematik anwenden kann (u. a. niedrig dosierte Doxycyclingabe, NSAR usw.) (18).

Sollte die Therapie von der Patientin nicht toleriert werden, könnte im nächsten Schritt ein Therapieversuch mit Desogestrel, Drospirenon oder Chlormadinonacetat erfolgen (unter Berücksichtigung, dass Letzteres nicht zu Kontrazeption zugelassen ist).

Die beim initialen Therapieversuch der Patientin mit Dienogest im Vordergrund stehenden Blutungsprobleme könnte man versuchsweise umgehen, indem man die ersten 6–8 Wochen 4 mg DNG gibt (10). Eine Alternative wäre es, 2 Monate GnRH-Analoga zu geben und dann auf Dienogest zu switchen (19).

Erst bei Scheitern all dieser Therapieoptionen käme ein Therapieversuch mit einem GnRH-Analoga mit Add-back in Betracht. Die Östrogenkomponente müsste hierbei aufgrund der Faktor-V-Leiden-Mutation transdermal gegeben werden. Denkbar wäre als Add-back beispielsweise ein Kombinationspflaster aus 30 µg Estradiol und 95 µg NETA

oder die freie Kombination eines niedrig dosierten Östrogen-Gels/-Sprays/-Pflasters mit einem oral applizierten Gestagen. In diesem Fall – bei durch das GnRH supprimierter Hypophysen-Ovar-Achse – wäre auch der Zusatz von Dydrogesteron oder Progesteron denkbar. Bei niedrig dosierter Add-back-Östrogengabe verzichten einige Experten auf den Zusatz eines Gestagens. Eine gute Option als Add-back in einer solchen Situation ist auch das Tibolon. Allerdings könnte dies möglicherweise im vorliegenden Fall wegen der erhöhten Thromboseneigung der Patientin problematisch sein.

Literatur

1. Guo SW. Recurrence of endometriosis and its control. *Hum Reprod Update*. 2009;15(4):441–461
2. Members of the Endometriosis Guideline Core Group, Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, Horne A, Jansen F, et al. ESHRE guideline: endometriosis. *Hum Reprod Open*. 2022;2022(2):hoac009
3. Franik S, Bauersachs R, Beyer-Westendorf J, Buchholz T, Buhling K, Diener HC, et al. Hormonal contraception. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S3 Level, AWMF Registry Number 015/015, January 2020). *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2021;81(2):152–182
4. Burghaus S, Schafer SD, Beckmann MW, Brandes I, Brunahl C, Chvatal R, et al. Diagnosis and treatment of endometriosis. Guideline of the DGGG, SGGG and OEGGG (S2k Level, AWMF Registry Number 015/045, August 2020). *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2021;81(4):422–446
5. Strowitzki T, Marr J, Gerlinger C, Faustmann T, Seitz C. Detailed analysis of a randomized, multicenter, comparative trial of dienogest versus leuprolide acetate in endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet*. 2012;117(3):228–233
6. Kuhl H. Pharmacology of estrogens and progestogens: influence of different routes of administration. *Climacteric*. 2005;8 Suppl 1:3–63
7. Strowitzki T, Faustmann T, Gerlinger C, Schumacher U, Ahlers C, Seitz C. Safety and tolerability of dienogest in endometriosis: pooled analysis from the European clinical study program. *Int J Womens Health*. 2015;7:393–401
8. Strowitzki T, Marr J, Gerlinger C, Faustmann T, Seitz C. 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(3):633–641
9. Lang J, Yu Q, Zhang S, Li H, Gude K, von Ludwig C, et al. Dienogest for treatment of endometriosis in Chinese women: A placebo-controlled, randomized, double-blind phase 3 study. *J Womens Health (Larchmt)*. 2018;27(2):148–155
10. Romer T. Long-term treatment of endometriosis with dienogest: retrospective analysis of efficacy and safety in clinical practice. *Arch Gynecol Obstet*. 2018;298(4):747–753
11. Birkhäuser M, Hadji P, Mueck AO, Neulen J, Thaler C, Wiegratz I, Wildt L. Pharmakologischer Vergleich von Dienogest und Nomegestrol-acetat. *Frauenarzt*. 2012;53(11):1072–1073
12. Rice CF, Killick SR, Dieben T, Coelingh Bennink H. A comparison of the inhibition of ovulation achieved by desogestrel 75 micrograms and levonorgestrel 30 micrograms daily. *Hum Reprod*. 1999 Apr;14(4):982–985
13. Römer T, Oppelt PG, Wiegratz I. Kontrazeption mit Gestagen-mono – ein Update. *Frauenarzt* 2022 63(1):17–21
14. Römer T, Bitzer J, Egarter C, Hadji P, Kiechle M, Kramer H, Oppelt PG, Peters K, Stute P, Schaudig K, Wiegratz I, Regidor PA. Oral progestins in hormonal contraception: Importance and future perspectives of a new progestin only-pill containing 4 mg drospirenone. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2021 Sep;81(9):1021–1030
15. Palacios S, Colli E, Regidor PA. Multicenter, phase III trials on the contraceptive efficacy, tolerability and safety of a new drospirenone-only pill. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2019 Dec;98(12):1549–1557
16. Palacios S, Colli E, Regidor PA. Bleeding profile of women using a drospirenone-only pill 4 mg over nine cycles in comparison with desogestrel 0.075 mg. *PLoS One*. 2020 Jun 29;15(6)
17. Conard J, Plu-Bureau G, Bahi N, Horellou MH, Pellissier C, Thalabard JC. Progestogen-only contraception in women at high risk of venous thromboembolism. *Contraception*. 2004 Dec;70(6):437–441
18. Schwenkhagen A, Schaudig K. Management irregulärer Blutungen unter Gestagen-mono-Verhütungen. *Gynäkologe* 2015; 48:175–181
19. Kitawaki J, Kusuki I, Yamanaka K, Suganuma I. Maintenance therapy with dienogest following gonadotropin-releasing hormone agonist treatment for endometriosis-associated pelvic pain. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011 Aug;157(2):212–216