

SPECULUM

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

Strauss A

**Guter Hoffnung und vom Tode bedroht - krebskrank
und schwanger**

*Speculum - Zeitschrift für Gynäkologie und Geburtshilfe 2010; 28 (4)
(Ausgabe für Österreich), 8-19*

*Speculum - Zeitschrift für Gynäkologie und Geburtshilfe 2010; 28 (4)
(Ausgabe für Schweiz), 8-8*

Homepage:

www.kup.at/speculum

**Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche**

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031112 M, Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



Guter Hoffnung und vom Tode bedroht – krebskrank und schwanger

A. Strauss

Das menschliche Dasein

Was kann ich wissen?

Was soll ich tun?

Was darf ich hoffen?

(Immanuel Kant, 1724–1804)

Krebserkrankungen sind die Haupttodesursache von Frauen im gebärfähigen Alter [1]. Epidemiologische Daten zeigen jedoch, dass Malignome insgesamt in der Schwangerschaft dennoch selten auftreten. Die Inzidenz wird in Deutschland auf 1:1.000–10.000 Schwangeren geschätzt. Hierbei machen der Frauenheilkunde zugehörige Tumoren, an erster Stelle das Zervixkarzinom gefolgt vom Mammakarzinom, den größten Anteil aus (Tab. 1) [2]. Da das Entstehungsrisiko maligner Erkrankungen positiv mit dem Alter der Patientin korreliert, leistet der in den vergangenen Jahrzehnten zu beobachtende Anstieg des Gebäralters in unserer Gesellschaft der Koinzidenz von Schwangerschaft und Krebserkrankung weiteren Vorschub.

Zur vorhandenen wissenschaftlichen Datennlage für Malignom und Schwangerschaft ist derzeit zu beachten, dass die aktuellen

Empfehlungen zum Umgang mit bösartigen Neubildungen *in graviditate* nicht dem höchsten Evidenzlevel (maximal Level of Evidence II, LoE) entsprechen. Wenngleich prospektiv randomisierte Untersuchungen zum Thema derzeit nicht vorliegen, sei an dieser Stelle auf die prospektive Registeruntersuchung der German Breast Group 29/Breast International Group 2-03 verwiesen.

Die zeitliche Koinzidenz von Schwangerschaft und Krebsdiagnose stellt die erkrankte Frau, aber auch den behandelnden Arzt vor besonders schwierige Abwägungsentscheidungen. Neben dem häufig bereits präpartal erforderlichen Therapiebeginn (Gefahr der maternalen Prognoseverschlechterung während des Austragens der Schwangerschaft und in der Stillzeit) sind insbesondere die Auswirkungen einer stadiengerechten onkologischen Therapie auf das ungeborene Kind (medikamentöse Mitbehandlung, therapiebedingte Frühgeburt) zu beachten (Abb. 1). Andererseits ist bei verschiedenen Erkrankungsformen eine metastatische Mitbeteiligung der Plazenta oder sogar des Fetus nicht ausgeschlossen (Tab. 2). Die Krebsdiagnose und -behandlung *in graviditate* bedingt somit in besonderer Weise die Einbeziehung ärztlicher

1: Grundsätzliche Abwägung der gestationsaltersabhängigen maternalen wie fetalen Prognose im Rahmen einer *in graviditate* erforderlichen Tumorerkrankung bzw. -therapie. Nach [3]. SSW = Schwangerschaftswoche

Tabelle 1: Inzidenz von Krebserkrankungen während der Schwangerschaft

Malignom	Inzidenz
Hodgkin-Lymphom	1:1000–6000
Zervixkarzinom	1:1200–8000
Mammakarzinom	1:3000–10.000
Malignes Melanom	1:5000
Ovarialkarzinom	1:12.000–100.000
Leukämie	1:75.000–100.000

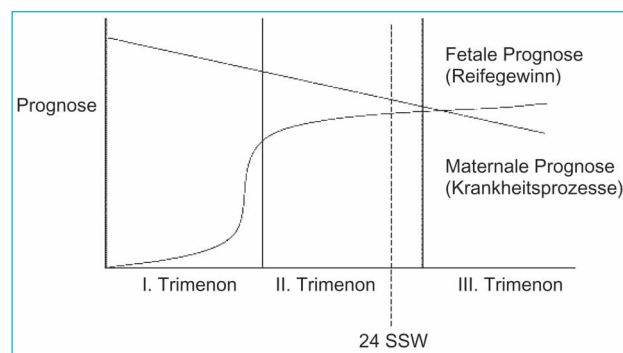


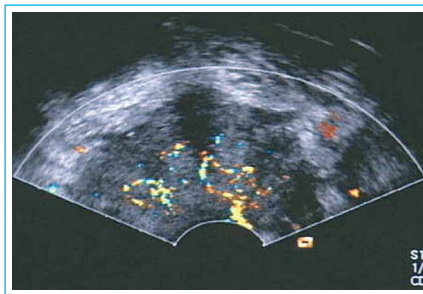
Tabelle 2: Mögliche Metastasierung *in graviditate*

	Plazenta	Fetus
Hodgkin-Lymphom	+	+
Zervixkarzinom	–	–
Mammakarzinom	+	–
Malignes Melanom	+	+
Ovarialkarzinom	–	–
Leukämie	+	+

Expertise aller an der Betreuung beteiligten Fachdisziplinen, nicht zuletzt aber auch der individuellen körperlichen wie psychischen Verfassung der Patientin. Die Dilemmakonstellation *Leben gegen Leben* weist dabei direkten Bezug zum Gestationsalter auf (Abb. 1).

Das Zervixkarzinom

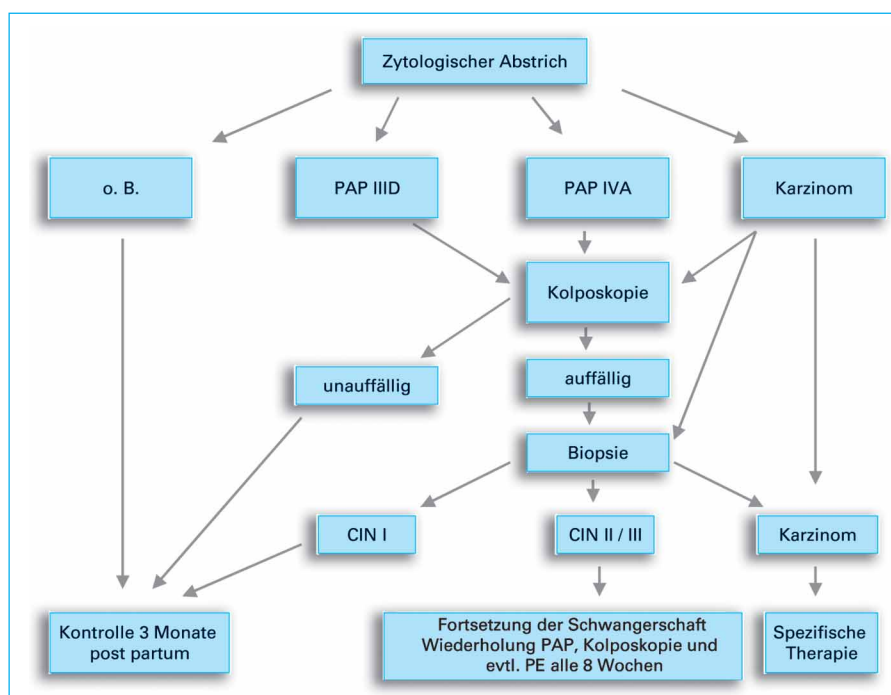
Mit seinem ersten Altersgipfel zwischen 35–40 Jahren ist das Zervixkarzinom die häufigste Malignomkrankung der Schwangeren (1:1.200–8.000) [2]. Ätiologisch folgt die Entwicklung eines Zervixkarzinoms während der Schwangerschaft denselben Mechanismen wie außerhalb einer Gravidität. Als Risikofaktoren kommen zum Tragen: Infektion mit onkogenen Typen der humanen Papillomaviren (HPV), frühe Kohabitation, hohe Promiskuität, niedriger sozio-

**3:** Transvaginalsonographie Zervixkarzinom (pT1b2)

ökonomischer Status, Langzeitanwendung oraler Kontrazeptiva (im Sinne einer statistisch gehäuft kondomungeschützten Kohabitation und erhöhten Rate an Viruspersistenz – HPV), Nikotinabusus und Immunsuppression durch Medikamenteneinnahme, Diabetes mellitus oder HIV.

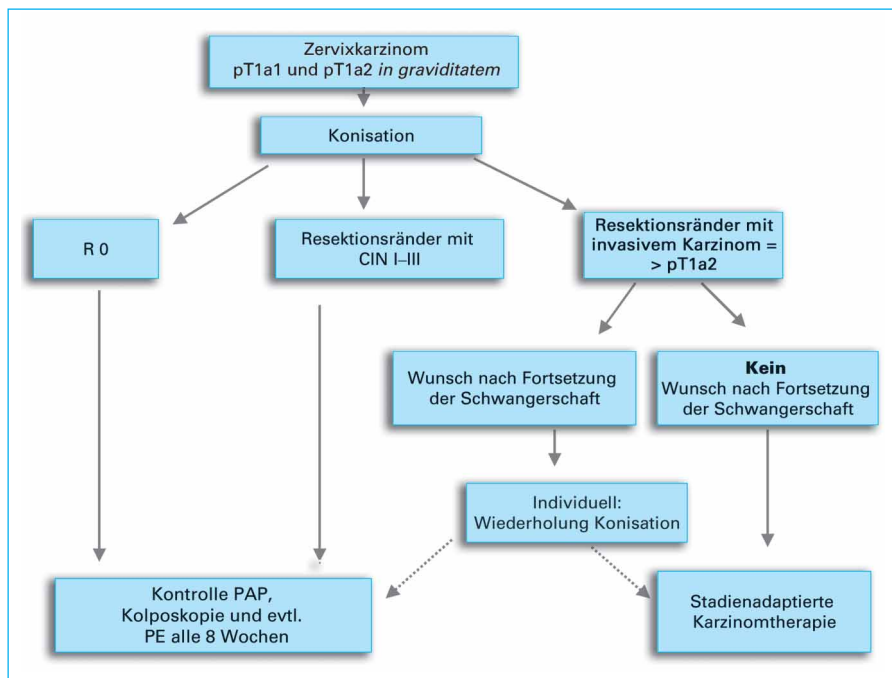
■ Diagnostik

Das Zervixkarzinom manifestiert sich während der Schwangerschaft durch die bekannten Früh- (Kontaktblutung – postkoital, Metrorrhagie, blutiger Fluor) und Spätsymptome (Schmerzen im kleinen Becken/Kreuzbein/LWS, Abgang von nekrotischem Tumorgewebe – Foetor, Lymphödem, Harnstau). Neben einem entsprechenden klinischen Verdacht trägt zur Verdachtsdiagnose Zervixkarzinom am häufigsten der zyto-

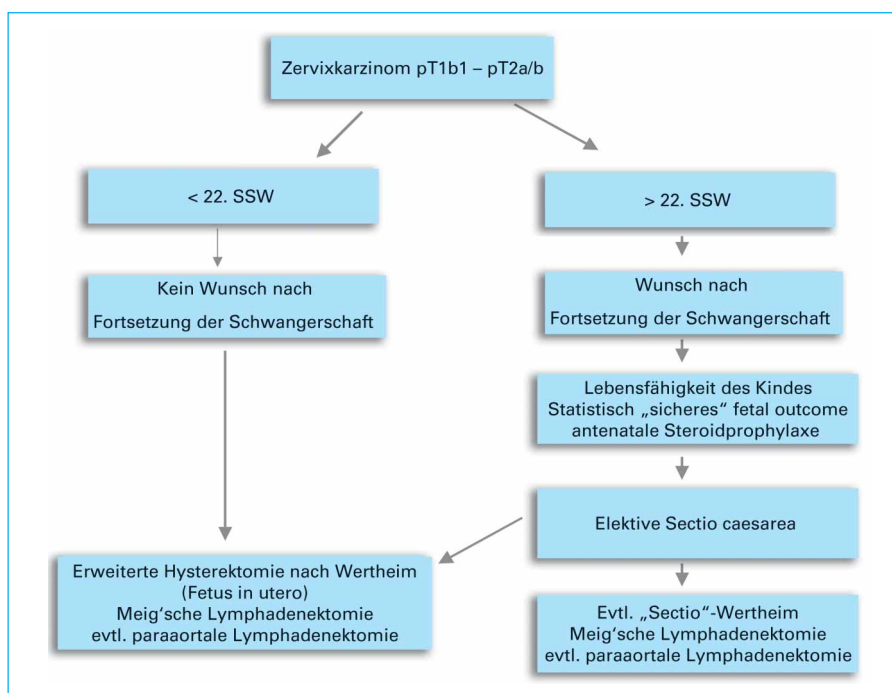


2: Zytologische Diagnostik des klinisch suspekten Zervixbefundes [4]. CIN = Zervikale intraepitheliale Neoplasie, PAP = Zytologischer Abstrich nach Papanicolaou, PE = Probeexzision, o. B. = ohne Befund

4:
Therapie der invasiven
Frühformen des
Zervixkarzinoms
während der
Schwangerschaft
(pT1a1–pT1a2) [4].
CIN = Zervikale intra-
epitheliale Neoplasie,
PAP = Zytologischer
Abstrich nach
Papanicolaou,
PE = Probeexzision



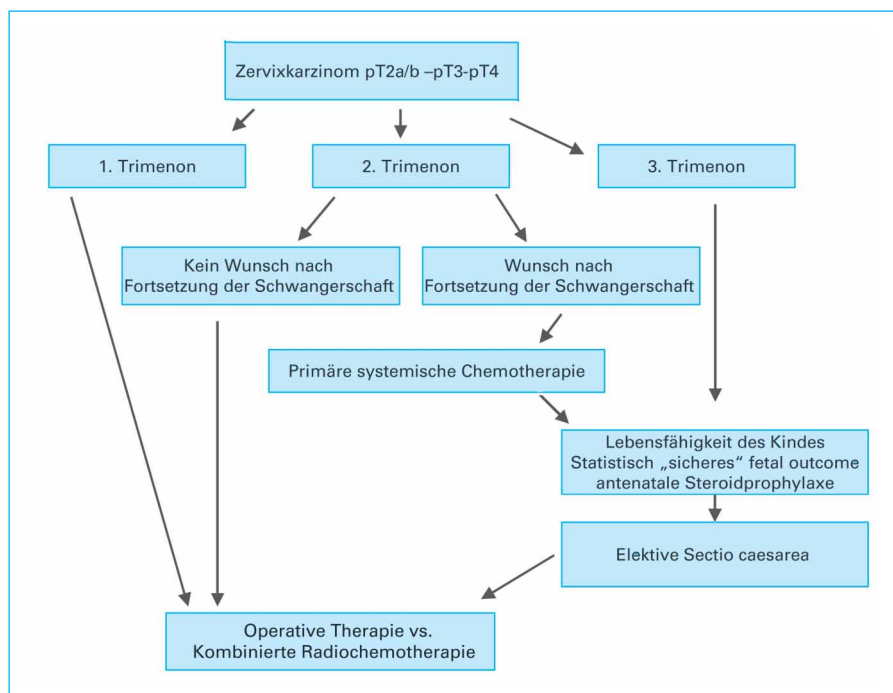
5:
Therapie der Zervix-
karzinomstadien
pT1b1–pT2a/b [4].
SSW = Schwanger-
schaftswoche,
CIN = Zervikale intra-
epitheliale Neoplasie,
PAP = Zytologischer
Abstrich nach
Papanicolaou,
PE = Probeexzision



logische Routineabstrich bei. Eine auffällige Zytologie ist dabei stets durch Kolposkopie und ggf. histologische Untersuchung mittels Probeexzision abzuklären. Ergänzend kann bei unklaren zytologischen Befunden die Bestimmung des HPV-Status erfolgen. Bei präinvasiven Läsionen empfiehlt sich eine entsprechende Abstrich- und Kolposkopie-

kontrolle während der Schwangerschaft [5]. Bei ektozervikalem Sitz ist unter Umständen eine gezielte Biopsie möglich.

Eine Konisation während der Schwangerschaft kann sowohl im I. als auch im (frühen) II. Trimenon erfolgen. Mit Fortdauer der Schwangerschaft steigt dabei allerdings



6: Therapie der fortgeschrittenen Stadien des Zervixkarzinoms (pT2a/ b – pT4) [4].
CIN = Zervikale intraepitheliale Neoplasie, PAP = Zytologischer Abstrich nach Papanicolaou, PE = Probeexzision

das Risiko eingriffsbedingter Blutungen wie auch die Gefahr einer R1-Resektion (schwangerschaftsbedingte Ektropionierung). Ausgehend von einer CIN III ist bei endozervikalem Sitz ein abwartendes Verhalten anzuraten. Auf eine routinemäßige Zervixkürettage ist aus Gründen der Risikominimierung des Eingriffs während der Schwangerschaft zu verzichten (Abb. 2). Im Falle eines klinisch manifesten Tumorgeschehens lassen bildgebende Verfahren, an erster Stelle die Transvaginalsonographie, auch *in graviditate* die Tumorausdehnung schlüssig beurteilen (Abb. 3) [6].

■ Therapie

Wird ein invasives Karzinom diagnostiziert, ist eine Therapie analog zum Vorgehen außerhalb der Schwangerschaft anzustreben. Dafür stehen die Behandlungsmodalitäten primär-systemische Chemotherapie, Radikaloperation und Strahlentherapie zur Verfügung. Die Therapie des präinvasiven und invasiven Zervixkarzinoms erfolgt dabei stadienabhängig (Abb. 4–6). Während der Schwangerschaft wird diese allerdings neben dem Tumorstadium auch vom Gestationsalter und den Wünschen der Patientin (mütterliche ↔ fetale Gefährdung) mitbestimmt. Ab SSW 25 ist die Verabreichung einer antenatalen Steroidprophylaxe zu erwägen, um nach ggf. frühzeitiger Entbin-

dung die onkologische Behandlung der Mutter anzuschließen. Inwieweit ein Schwangerschaftsabbruch im I. Trimenon durch die Verkürzung der Zeitspanne bis zum Therapiebeginn einen günstigen Einfluss auf die Prognose der Mutter hat, ist derzeit – insbesondere vor dem Hintergrund einer primär systemischen Therapieoption *in graviditate* – noch nicht abschließend geklärt [7]. Auf dem Boden der angeführten Systematik sind daher für die außergewöhnliche zeitliche Koinzidenz Zervixkarzinom und Schwangerschaft stets individuelle Behandlungsentscheidungen zu treffen [8].

Das Schwangerschafts-assoziierte Mammakarzinom (S-a-M)

Das S-a-M (0,2–3,8 % aller Mammakarzinome) wird als Brustkrebs definiert, der während der Schwangerschaft, Stillzeit oder innerhalb eines Jahres nach Beendigung der Stillzeit auftritt [9]. Die Inzidenz des S-a-M (dritthäufigste Krebserkrankung *in graviditate*) beträgt damit 1:3000–10.000 schwangeren Frauen [10].

Der histologische Typ des S-a-M unterscheidet sich nicht von dem der nicht schwangeren Mammakarzinompatientinnen. Die Tumoren sind bei Diagnosestellung aller-

Tabelle 3: Intrauterine Strahlendosis (mGy) durch radiologische Diagnostik. Nach [13].

Thoraxröntgen (2 Ebenen)	< 0,01
Abdomenröntgen (1 Ebene)	1
LWS-Röntgen (1 Ebene)	1
Mammographie	< 0,05
Computertomographie – Schädel	< 0,005
Computertomographie – Thorax	0,02–013
Computertomographie – Abdomen	8
Computertomographie – Becken	25
Skelettszintigraphie	5
LWS = Lendenwirbelsäule	

dings größer (verspätete Diagnose) und die Rate schlecht differenzierter Tumoren ist möglicherweise leicht erhöht (LoE II). Des Weiteren finden sich Tumorzellen ohne Estrogen- bzw. Progesteronrezeptorbesatz, befallene Lymphknoten (57 % vs. 38–54 %), Tumorgefäßeinbrüche und Fernmetastasierung beim S-a-M häufiger [9, 10].

■ Diagnostik

Während der Schwangerschaft und der Laktationsperiode ist die diagnostische Beurteilung von Brustveränderungen durch vermehrte Wassereinlagerungen und eine erhöhte Dichte des Brustdrüsengewebes klinisch wie bildgebend erschwert. Verzögerungen zwischen der Wahrnehmung erster Symptome, der diagnostischen Sicherung (erhöhte Falsch-Negativ-Rate der Mammographie/-sonographie) und der Einleitung einer spezifischen Behandlung sind häufig die Folge [11].

In graviditate/Stillzeit wie auch zeitlich unabhängig von einer Schwangerschaft gibt der neu aufgetretene und länger als 2–4 Wochen persistierende Tastbefund Anlass zur weiteren diagnostischen Abklärung. Mammasonographie und ggf. Mammographie oder Magnetresonanztomographie (MRT) sind angezeigt [12]. Mammographisch lassen sich 25–78 % aller S-a-M erkennen [9]. Hierbei ist neben der Strahlenbelastung der Mutter (bilaterale Mammographie bis 4 mGy) auch die Mitbeteiligung des Ungeborenen durch diese Untersuchungsmodalität zu beachten. Durch adäquate Abschirmungsmaßnahmen des Abdomens kann die Strahlendosis des Feten während der Untersuchung (0,05 mGy) deutlich unter einen für die Schwangerschaft kritischen Schwellenwert einer potenziellen aktinischen Fruchtschädigung (I. Trimenon als

Tabelle 4: Intrauterine Strahlendosis und fetales Schädigungsmuster.

Dosis	Expositionszeitraum	Schädigungsmuster
≤ 100 mGy	≤ 8 SSW	Mikrozephalus
120–200 mGy	8–15 SSW	Reduktion von 20 IQ-Punkten
100 mGy	16–25 SSW	Reduktion von 13 IQ-Punkten
50–100 mGy	≤ 25 SSW	Fehlbildung, Abort
500–2000 mGy	Gesamte Schwangerschaft	IUGR
SSW = Schwangerschaftswoche, IUGR = Intrauterine growth restriction, Intrauterine Wachstumsrestriktion		

vulnerabelste Phase: 50–100 mGy) reduziert werden (Tab. 3, 4). Zur Wertigkeit des Einsatzes einer MRT der Brust in der Schwangerschaft liegen bisher keine abschließenden Untersuchungsergebnisse vor. Bei der Beurteilung einer MRT-Untersuchung der Brust während Schwangerschaft und Stillperiode wirkt sich die physiologische Hypervaskularisation des Drüsengewebes als methodenimmanentes differenzialdiagnostisches Hemmnis aus. Auch die Anwendung des MRT-Kontrastmittels Gadolinium steht hinsichtlich seiner Arzneimittelsicherheit *in graviditate* in kritischer Diskussion und wird daher, wenngleich die Leitlinie der „European Society of Urogenital Radiology“ (ESUR) die Verwendung „unter besonderen Umständen“ gestattet, derzeit nicht eingesetzt [13]. Mittel der Wahl zur Abklärung eines unklaren (Tast-) Befundes bleibt damit auch während einer Schwangerschaft die Gewinnung einer feingeweblich auswertbaren Gewebeprobe (Hochgeschwindigkeitsstanziobiopsie, Vakuumbiopsie, offene Exzisionsbiopsie). Die Komplikationsrate einer minimalinvasiven Gewebeentnahme bleibt dabei auch während der Schwangerschaft gering. Im Einzelnen sind ein Schwangerschaftshyperämie-bedingtes, leicht erhöhtes Nachblutungsrisiko und die Gefahr der Ausbildung von Milchgangsfisteln bei Punktionen während der Stillzeit (Risikoreduktion durch passageres unilaterales Abstillen einige Tage vor der geplanten Biopsie) zu beachten [10].

Über die lokale Diagnosesicherung des S-a-M hinausgehende Stagingmaßnahmen umfassen die Oberbauchsonographie und eine – verglichen mit der Mammographie – mit noch geringerer fetaler Strahlenbelas-

tung einhergehende Thoraxröntgenuntersuchung in 2 Ebenen ($< 0,01$ mGy). Die diagnostische Abklärung des Skelettsystems mittels Knochenszintigraphie (intrauterine Strahlendosis 5 mGy) wird dagegen, wenngleich aufgrund der Strahlenbelastung ebenfalls gefahrlos möglich, zumeist bis nach dem Ende der Schwangerschaft postponiert (Tab. 3, 4). Für dieses 2-zeitige Stagingkonzept spricht insbesondere bei kleinen Tumoren ohne Lymphknotenfilialisierung die vorhersehbar geringe Rate positiver Szintigraphiebefunde. Bei spezifisch symptomatischen Patientinnen (Knochenschmerz, Fraktur) können gezielte Röntgenaufnahmen (1 mGy) bzw. eine Kernspintomographie diagnostisch weiterführen. Der Verdacht auf Hirnmetastasen kann ebenfalls mit MRT abgeklärt werden. Eine postpartale histologische Aufarbeitung des Mutterkuchens ist zum Ausschluss einer placentaren Metastasierung des S-a-M anzustreben [9]. Fetale Metastasen wurden dagegen bisher nicht beschrieben [14].

Die Bestimmung des Tumormarkers (CA 15-3) ist *in graviditate* analog zur nicht schwangeren Mammakarzinompatientin als Screeningmaßnahme ungeeignet und vielmehr als Instrument der Verlaufsbewertung einsetzbar [11].

■ Therapie

Die Behandlung des S-a-M folgt den Richtlinien, welche auch zur Therapie einer Brustkrebserkrankung außerhalb einer Schwangerschaft gelten. Ein Abbruch der Schwangerschaft verändert *per se* die Prognose der Mammakarzinomerkrankung nicht [15].

Das operative Vorgehen an der Brust und in der Axilla entspricht der lokoregionären Tumorthherapie der nicht schwangeren Patientin. Eine Brusterhaltung ist anzustreben und häufig auch möglich. Als Ursachen für eine erhöhte Mastektomiequote *in graviditate* kann die im Vergleich höhere Anzahl an inflammatorischen Mammakarzinomen und die überdurchschnittliche Größe der Karzinome bei Erstdiagnose gelten. Diese Negativselektion ist dabei den diagnostischen Einschränkungen in der Schwangerschaft und Stillperiode, und nicht einer immer wieder vermuteten, aber nicht nachweisbaren ungünstigeren Biologie des S-a-M geschuldet. Die für diese Patientinnen erforderlichen adjuvanten strahlentherapeutischen Behandlungsschritte des Operationsgebietes und/oder der Lymphabflussgebiete

sind im Anschluss an eine meist indizierte Zytostatikatherapie (lokal fortgeschrittene Tumoren) durchzuführen, sodass diese typischerweise in die Phase des Wochenbetts fallen und somit nicht als Argument für eine anderweitig vermeidbare, ablativ Chirurgie angeführt werden können [16]. Studienergebnisse, welche eine Latenz zwischen der Mammakarzinomoperation und dem Beginn einer adjuvanten Radiatio von bis zu 3 Monaten als nicht prognoserelevant ansehen, und die Favorisierung eines primär systemischen Behandlungsablaufs bereits *in graviditate* machen dabei eine vorzeitige Entbindung (< 35 SSW) nur in Ausnahmefällen erforderlich. Zur Frage des Stillens während einer Strahlenbehandlung der Brust liegen derzeit keine verlässlichen Daten vor [9, 10].

Analog zum schwangerschaftsunabhängigen Mammakarzinom stellt die Axilladissektion einen Teil der operativen Behandlung des S-a-M dar. Erste Daten zur Sentinel-Lymphknotenbiopsie (SLN) bei Schwangeren weisen auf die Unbedenklichkeit der Anwendung dieser Methodik auch *in graviditate* bezogen auf die Mutter (methodische Sicherheit der Lymphknotendetektion) wie auch auf das Kind (Aktivitätsmessungen nach Radionuklidmarkierung ohne nennenswerte Strahlung außerhalb der Region der axillären Lymphknoten) nach [17]. Zu beachten gilt allerdings, dass die Anwendung von Patentblau in der Schwangerschaft aufgrund seines teratogenen Potenzials nicht zugelassen ist. Die alleinige nuklearmedizinische Darstellung (12 MBq ^{99m}Tc -HAS) des Wächterlymphknotens ist daher während der Schwangerschaft möglich, verglichen mit einer nicht schwangeren Patientin allerdings mit einer niedrigeren Detektionsrate verbunden [10, 15]. Aufgrund von sich inzwischen mehrenden klinischen Daten (LoE IV, Empfehlungsgrad C) wird die Durchführung der SLN-Biopsie (Technetium) während einer Schwangerschaft (nicht im I. Trimenon) von der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie in ihren aktuellen Empfehlungen in speziellen Situationen als prinzipiell einsetzbar angesehen (AGO-Empfehlungen 2010) [18].

Die Indikationsstellung zur Systemtherapie von Brustkrebs folgt in der Schwangerschaft denselben Kriterien wie bei der nicht schwangeren Patientin (S3-Leitlinie Mammakarzinom, Empfehlungen AGO 2010) [18, 19]. Dies betrifft einerseits die Auswahl der Zytostatika (u. a. Doxorubicin, Epirubi-

cin, Adriamycin, Cyclophosphamid, 5-Fluorouracil, Paclitaxel) und andererseits die zeitliche Abfolge der Medikamente im Zuge eines Behandlungsplans [11]. Da die adjuvante Chemotherapie innerhalb von 3–4 Wochen (maximal 6 Wochen) nach der Operation begonnen werden sollte, stellt sich während der Phase klinisch relevanter kindlicher Unreife (Gestationsalter < 34 SSW) die Aufgabe, diese Behandlung während der fortdauernden Schwangerschaft durchzuführen. Zur Verabreichung der onkologisch erforderlichen zytostatischen Substanzen eignet sich das II. oder III. Trimenon (abgeschlossene Organogenese). Dabei kann der Zytostatikaeinsatz *in graviditate* sowohl einem primär systemischen als auch adjuvanten Therapieansatz folgen. Eine behandlungsfreie Zeitspanne von mindestens 3 Wochen zwischen dem letzten Therapiezyklus und der Entbindung vermeidet das Risiko einer erhöhten kindlichen Infektmorbidität auf dem Boden einer peripartalen Neugeborenen-Neutropenie [20]. Bei adäquater onkologischer Betreuung während der Schwangerschaft verbessert die frühzeitige Entbindung die mütterliche Prognose nicht. Die Geburt selbst ist dabei wie bei einer gesunden Schwangeren zu leiten. Insgesamt ist die Therapie von Brustkrebspatientinnen während einer Schwangerschaft, begleitet von einer risikoadaptierten Schwangerschaftsbetreuung und Entbindung an einem entsprechenden Zentrum, vorzüglich unter Studienbedingungen (GBG/IBG), anzustreben [18].

■ Prognose

Generell unterscheidet sich die Prognose eines S-a-M von Brustkrebspatientinnen Nicht-Schwangerer mit vergleichbarem Erkrankungsstadium, Nodal- und Hormonrezeptorstatus, Grading und inflammatorischer Tumorkomponente nicht [9]. Einzig zur vermehrten HER-2/neu-Überexpression beim S-a-M versus einer nicht schwangeren Vergleichsgruppe liegen erste Hinweise vor [10]. Klinisch verlaufen Brustkrebspatientinnen, diagnostiziert während der Schwangerschaft, allerdings gehäuft ungünstiger als Mammakarzinome, welche zeitlich unabhängig von einer Schwangerschaft auftreten. Verantwortlich für die Prognoseeinschränkungen des S-a-M sind daher weniger die Tumoreigenschaften als die verspätet gestellte Diagnose und nicht zuletzt die zögerlich begonnene und im Vergleich weniger konsequent durchgeführte Therapie [14, 18].

Der Einsatz von Zytostatika während der Schwangerschaft oder Stillzeit

Der Einsatz einer Systemtherapie während der Schwangerschaft bedarf der strengen Indikationsstellung, da neben den erwünschten therapeutischen Wirkungen auf die Mutter, beschwert durch ein Spektrum an maternalen Nebenwirkungen, auch Auswirkungen auf die Plazenta und den Fetus zu erwarten sind. Neben der Auswahl der Substanzen (Fetotoxizität bei Anthrazyklinen und Alkylantien geringer als bei Antimetaboliten) wirken sich die angewendeten Dosierungen der Zytostatika wie auch der Zeitpunkt der Exposition in der Schwangerschaft entscheidend aus. Speziell der in der Schwangerschaft veränderte Verteilungsraum, die erhöhte glomeruläre Filtrationsrate, ein gesteigerter hepatischer Metabolismus sowie eine gesteigerte Plasmaeiweißbindung führen zu einer in ihrer Interdependenz nur schwer abschätzbaren Beeinflussung der effektiven Wirkstoffkonzentration. Dies betrifft sowohl den antiproliferativen Effekt als auch die unerwünschten Wirkungen der Medikamente auf Mutter und Kind. Die konkrete Empfindlichkeit des Embryos/Fetus gegenüber toxischen Einflüssen hängt von seiner individuellen (genetisch determinierten) Resistenz, seinem Entwicklungsstadium und von Umweltfaktoren ab. Die Teratogenität zytostatischer Substanzen ist im I. Trimenon insgesamt mit 13–16 % anzugeben. Nach Abschluss der Organogenese sinkt diese Rate auf 1–4 %, sodass eine *in graviditate* erforderliche Chemotherapie bevorzugt im II. oder III. Schwangerschaftsdrittel erfolgen sollte [21]. In den ersten beiden Wochen p.c. folgt das potenzielle Schädigungsmuster im Wesentlichen einem „Alles-oder-Nichts-Gesetz“. In den Folgewochen (Tag 18–55 p.c.) ist die höchste, wenngleich organspezifisch unterschiedliche Empfindlichkeit des Konzeptus gegenüber Teratogenen zu erwarten. Für die Beeinflussbarkeit der Entwicklung des zentralen Nervensystems verlängert sich dieser Zeitraum bis in die Phase der postnatalen Ausreifung des Cortex cerebri [9]. Bei einem Chemotherapeutikaeinsatz im II. bzw. III. Trimenon kann substanzspezifisch in bis zu 40 % eine intrauterine Wachstumsrestriktion (IUGR) eintreten [22]. Weitere Zytostatika-induzierte fetale Spätfolgen (Karinogenese) sind bisher nicht widerspruchsfrei akzeptiert. Supportive Maßnahmen wie die Gabe von 5-HT₃-Antagonisten, Kortiko-

steroiden und der Einsatz von G-CSF sind entsprechend den Therapierichtlinien auch in der Schwangerschaft möglich [10].

Die Muttermilchgängigkeit der meisten Zytostatika ist insgesamt relativ gering. Allerdings sind Kenntnisse über kurzfristige Effekte der Medikamente beim Säugling ebenso wie die Datenlage zu Langzeitnebenwirkungen bisher unzureichend. Aus diesem Grund wird zur Vermeidung einer kindlichen Chemotherapeutikaexposition derzeit vom Stillen unter Zytostatikatherapie abgeraten (WHO-Empfehlung) [23].

■ Folsäureantagonisten

Der Einsatz von Methotrexat ist während einer Schwangerschaft kontraindiziert, da diese Substanz sowohl teratogen als auch plazentaschädigend und damit abortinduzierend wirkt. Gerade aufgrund dieser Eigenschaft wird Methotrexat zur Therapie von Trophoblasterkrankungen (Blasenmole, Chorionkarzinom) oder im Rahmen der Behandlung einer trophoblastären Persistenz (z. B. bei ektoper Schwangerschaft) eingesetzt.

■ Fluorouracil

Der teratogene Effekt von 5-Fluorouracil weist in der Schwangerschaft eine deutliche Dosis- und Gestationsaltersabhängigkeit auf. Im Tierversuch sind ab 1,5–8-facher Humandosis bzw. bei einem Einsatz der Substanz im I. Trimenon kongenitale Fehlbildungen (Skelettanomalien) beschrieben [9].

■ Anthrazykline

Anthrazykline sind nur geringgradig plazentagängig und treten ebenso nur in kleiner Menge in die Muttermilch über [9]. Sie werden daher für den Einsatz im II. und III. Trimenon als sicher (keine erhöhte kindliche Mortalität, keine Steigerung kongenitaler Anomalien) angesehen. Allerdings kommen als Nebenwirkung der Therapie IUGR, fetale Anämie und Leukopenie vor. Wenn indiziert, sollte Doxorubicin gegenüber Epirubicin (Adriamycin) aufgrund größerer Erfahrung zur Medikamentensicherheit bevorzugt werden. Zur Beurteilung des Risikos von Spätschäden (eingeschränkte Fertilität, kardiale Funktionsstörung, Risiko hämatologischer Zweitmalignome und Myelodysplasien ehemals intrauterin behandelter Kinder) steht nur eine unvollständige

Datenlage zur Verfügung. Teratogenität ist ausschließlich bei einem Einsatz von Alkylantien im I. Trimenon zu befürchten.

■ Cyclophosphamid

Die Anwendung von Cyclophosphamid in der Schwangerschaft wirkt sich in allen getesteten Tierspezies teratogen aus. Eine früh in der Schwangerschaft erfolgte Exposition steht mit der Entstehung von Skelett-, Extremitäten-, Augen- und Gaumengefälsbildungen in Verbindung. Bei späterer Einwirkung werden der Substanz vorwiegend kraniofaziale Dysmorphien zugeschrieben. Da andererseits zahlreiche Fallberichte von unauffälligen Schwangerschaftsverläufen nach Cyclophosphamidtherapie im I. Trimenon vorliegen, werden individuelle Resistenzmechanismen diskutiert, welche ein Gesamtfehlbildungsrisiko von 17 % errechnen lassen [9].

■ Platinderivate

Cisplatin, verabreicht während der Schwangerschaft, wird mit der Entwicklung einer IUGR, eines intrauterinen Fruchttodes (IUFT) und einer zerebralen Ventrikulomegalie in Verbindung gebracht. Daneben verursacht die pränatale Exposition gehäuft kindliche Gehörschädigungen bis hin zum Hörverlust. Zu dem Einsatz von Carboplatin in Schwangerschaft und Stillzeit liegt jedoch kaum Studienmaterial vor [24].

■ Taxane

Eine insgesamt noch wenig ausführliche Datenlage zu den Auswirkungen von Taxanen auf eine gleichzeitig bestehende Gravidität weist als führende unerwünschte Wirkung die IUGR des Feten aus [25]. Erfahrungen zur Anwendung von Taxanen in der Frühschwangerschaft zeigen darüber hinaus eine erhöhte Abortrate, sodass sich der Rat zur strengen Abwägung ihres Einsatzes im I. Trimenon ergibt. Insgesamt führt der Mangel an Daten derzeit zur Zurückhaltung der Anwendung dieser Substanzklasse auch in der Spätschwangerschaft.

■ Vincaalkaloide

Bei Verabreichung von Vinorelbine *in graviditate* ist eine IUGR, in der Regel allerdings weniger ausgeprägt als unter Taxanen, beschrieben.

■ Endokrine Therapie

Zum Einsatz einer endokrinen Therapie während einer Schwangerschaft liegen bisher nur wenige Daten vor. Tamoxifen ist aufgrund eines 20%igen Risikos für fetale Fehlbildungen in der Schwangerschaft kontraindiziert [26]. Dabei lässt der Wirkmechanismus des Antiöstrogens erwarten, dass diese Gefährdung nicht auf den Einsatz im I. Trimenon beschränkt ist. Der allfällige Einsatz einer Hormontherapie ist bei S-a-M daher erst nach der Entbindung zu beginnen [27].

■ Biologicals

Trastuzumab (monoklonaler humaner anti-HER-2/neu-Antikörper), Lapatinib (dualer Tyrosinkinaseinhibitor) und Bevacizumab (Angiogenesehemmer) können die Plazentaschranke passieren. Dies bezieht sich auch auf verschiedene zur Therapie eingesetzte Antikörper. Daher ist unter Therapie mit kleinen Molekülen bei Frauen im reproduktionsfähigen Alter für konsequente Kontrazeption Sorge zu tragen. Die Behandlung potenziell geeigneter Patientinnen (HER-2/neu-Überexpression) mit Trastuzumab, eine Substanz ohne direkten teratogenen Effekt während der Schwangerschaft, trifft auf die Problematik von Berichten einer unter Therapie aufgetretenen ausgeprägten Fruchtwasserverminderung. Zur Vermeidung einer fetalen Nierenfunktionseinschränkung (→ Oligo-/Ahydramnion) durch Trastuzumab resultiert die Empfehlung (Fallberichte akzidenteller Schwangerschaften aus Therapiestudien), Trastuzumab in der Schwangerschaft (besonders im I. Trimenon) nicht bzw. allenfalls unter engmaschiger Kontrolle der Fruchtwassermenge und des kindlichen Wachstums einzusetzen [28].

Wachstumsfaktoren beeinflussen zerebrokortikale Migrationsprozesse wie auch die Nierenentwicklung des Fetus. Ein EGFR („epidermal growth factor receptor“-) Mangel erhöht durch mangelnde Epitheldifferenzierung die Abortrate und behindert die Lungenentwicklung [3, 12]. Im Tierexperiment war die Lungenhypoplasie durch EGF-Substitution reversibel [21].

Unter einer Behandlung mit Lapatinib sind bei insgesamt noch unvollständiger Datenlage gehäuft Aborte, IUGR, Skelettdysplasien und Nabelschnuranomalien beschrieben.

Für Bevacizumab wurde in präklinischen Studien Embryotoxizität und Teratogenität nachgewiesen. Zudem bestehen Hinweise auf eine erhöhte Abortrate wie auch die Entstehung von Skelettdysplasien durch eine Angiogenese-Hemmer-Exposition des Embryo/Fetus.

Für die Antikörper Rituximab und Infliximab ist ein eindeutiger Kausalzusammenhang zu kindlichen Fehlbildungen nicht nachgewiesen. Der Einsatz von Imatinib *in graviditate* kann sich dagegen teratogen auswirken. Pharmakovigilanzuntersuchungen zur Embryo- und Fetotoxizität von u. a. Abciximab, Adalimumab, Infliximab, Rituximab und Omalizumab weisen auf eine erhöhte Frühgeburtenrate wie auch die Verursachung fetaler Anomalien unter Therapie hin [6].

Die Fertilitätsaussichten junger Frauen nach einer Krebserkrankung/-therapie

76 % aller Paare wünschen sich nach einer Krebserkrankung und -therapie, im Laufe ihres weiteren Lebens ein Kind zu bekommen. Sieben Prozent aller nach einer Krebserkrankung fertilen Frauen werden im Laufe ihres weiteren Lebens erfolgreich schwanger und gebären ein Kind [23]. Der Wunsch nach erfolgreicher Schwangerschaft und Geburt im Anschluss an die Behandlung eines Malignoms wirft Fragen nach der Fertilität bzw. der Wertigkeit des Einsatzes fertilitätserhaltender Maßnahmen, dem teratogenen Risiko vorausgegangener Behandlungen wie auch dem Einfluss der „zukünftigen“ Schwangerschaft auf den onkologischen Erkrankungsverlauf auf.

■ Amenorrhö

Die Verursachung einer Amenorrhö hängt im Wesentlichen vom Alter der Patientin und von der kumulativen Cyclophosphamidosis ab. Dauerhafte Amenorrhörate: 9–11 % (< 35 Jahre/6× FAC), 10–15 % (< 40 Jahre, 4× AC), 20–60 % (< 40 Jahre, 6× FEC oder CMF). Die Hinzunahme von Taxanen erhöht dagegen die Amenorrhörate und -dauer nicht.

■ Fertilitätserhalt

Entsprechend den Empfehlungen der American Society of Clinical Oncology (ASCO)

sind Embryokryokonservierung, Oozytenentnahme und In-vitro-Fertilisation (IVF) als fertilitätserhaltende Maßnahmen in Betracht zu ziehen [29]. Die Kryokonservierung von Ovarialgewebe nach laparoskopischer Entnahme erfolgt derzeit im Rahmen des Ferti-protect-Projektes. Im Rahmen des Schutzes der Ovarsubstanz während einer Chemotherapie durch die Anwendung von GnRH-Analoga sind spontane Menstruationszyklen bei 97 % der behandelten Patientinnen, verglichen mit 44 % ohne prophylaktische Therapie, zu erreichen. Offen bleibt derzeit die Frage, ob sich die Wirkung durch direkte Ovargewebsprotektion oder lediglich durch Beeinflussung der Hormonproduktion bzw. durch Oozytenhaltung erklärt. Darüber hinaus bleibt zu beachten, dass simultan zur Chemotherapie verabreichte GnRH-Analoga die onkologische Systembehandlung unter Umständen negativ beeinflussen können, sodass die Anwendung aus onkologischer Sicht derzeit nicht einheitlich empfohlen werden kann.

■ Teratogenität

Kommt es nach abgeschlossener zytostatischer Behandlung eines Malignoms zu einer Schwangerschaft, so sind nach derzeitigem Wissensstand keine negativen Folgen für die Nachkommen zu befürchten. Dies betrifft die Rate an kongenitalen Fehlbildungen ebenso, wie die Langzeitauswirkungen der eingesetzten Chemotherapeutika auf die physische und psychische Entwicklung der nachgeborenen Kinder.

Der Einfluss subsequenter Schwangerschaften auf ein bestehendes onkologisches Leiden

In retrospektiven Erhebungen von Frauen, die nach einer Krebserkrankung eine oder mehrere Schwangerschaften ausgetragen haben, konnten keine nachteiligen Auswirkungen dieser Schwangerschaften auf die onkologische Prognose der betroffenen Frauen abgeleitet werden. Inzwischen liegen mehrere Fall-Kontroll-Studien vor, die sogar ein verbessertes Überleben von Mammakarzinompatientinnen mit konsekutiver Schwangerschaft versus einer Vergleichsgruppe ohne nachfolgende Schwangerschaft finden („healthy mother effect“). Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu beachten, dass ein entsprechender „referral bias“ (Positivselektion „gesünderer“ Frauen, welche in der

Folge eine Schwangerschaft eingingen) dieser Daten nicht ausgeschlossen werden kann. Obwohl prospektive Studien bislang fehlen, wird aktuell davon ausgegangen, dass eine oder mehrere Schwangerschaften nach Abschluss einer Krebstherapie für die Patientin kein erhöhtes Risiko darstellen. Um die Nachhaltigkeit des onkologischen Behandlungserfolgs vor einer zukünftigen Schwangerschaft zu sichern (höchstes Metastasierungs- und Rezidivrisiko innerhalb der ersten 2–3 Jahre nach Diagnosestellung), wird eine konsequente Kontrazeption für die Dauer von 2 Jahren nach Therapieabschluss empfohlen [9]. Allerdings wurde in einer aktuellen populationsbasierten Studie bei Patientinnen mit lokalisierter Krebserkrankung kein nachteiliger Effekt auf die mütterliche Prognose nachgewiesen, auch wenn eine Schwangerschaft bereits nach 6 Monaten eintrat [10].

Derzeit liegen keine Hinweise zu einem negativen Einfluss einer ovariellen Stimulation im Rahmen einer Sterilitätsbehandlung auf den Verlauf und die Prognose einer zurückliegenden Krebserkrankung der Kinderwunschpatientin vor [23].

Resümee

Krebserkrankungen schwangerer Frauen tragen, obwohl insgesamt selten, maßgeblich zu den Todesfällen von Frauen im gebärfähigen Alter bei. Am häufigsten sind dies Zervixkarzinome, gefolgt von Mammakarzinomen. Gegensätzliche Bedürfnisse von Mutter und Kind beanspruchen in dieser Dilemmasituation individuelle Entscheidungen.

Eine genuine Prognoseverschlechterung onkologischer Erkrankungen durch die zeitgleich bestehende Schwangerschaft konnte bisher nicht nachgewiesen werden. Die wissenschaftlichen Erkenntnisse zu Diagnostik, validierten Therapiestandards und Prognose von Malignomen in der Schwangerschaft sind derzeit allerdings noch unvollständig und entsprechen meist nicht den höchsten Evidenzkriterien. Analog zur Krebserkrankung bei einer nicht schwangeren Patientin sind die zeitnahe konsequente Diagnostik und die stadiengerecht durchgeführte Therapie die wesentlichen prognostischen Einflussgrößen. Allerdings wirken sich gerade in Zusammenhang mit einer Schwangerschaft Faktoren eines „low index of suspicion“ (körperliche und psy-

chologische Hemmnisse der Krebsfrüherkennung) diagnoseverzögernd und damit unter Umständen prognoseverschlechternd aus. Die operative Behandlung eines Malignoms kann während der gesamten Schwangerschaft und damit auch bereits im I. Trimenon erfolgen. Dagegen eignet sich nur das fortgeschrittene Gestationsalter (nach Abschluss der Organogenese) für den Einsatz der meisten Chemotherapeutika *in graviditate*. Eine Radiatio oder eine endokrine Therapie sind dagegen erst für die Zeit nach der Geburt zu planen. Dies bedeutet nur im Einzelfall (durch primär systemische Therapie *in graviditate* meist vermeidbar) die situationsgebundene Verlegung des Entbindungszeitpunkts im Sinne einer iatrogenen Frühgeburt.

Der Wunsch nach erfolgreicher Schwangerschaft und Geburt nach vorangehender Diagnose und Therapie eines Malignoms wirft für die betroffenen Frauen Fragen nach ihrer Fertilität bzw. der Wertigkeit des Einsatzes fertilitätserhaltender Maßnahmen im Rahmen der onkologischen Behandlung auf. Dabei ist dem teratogenen Risiko vorausgegangener Behandlungen (Strahlen- und Chemotherapie) wie auch dem Einfluss einer zukünftigen Schwangerschaft auf den onkologischen Erkrankungsverlauf Aufmerksamkeit geschuldet. Für beide Konstellationen lässt sich auf dem Boden der verfügbaren Daten keine negative Interdependenz ableiten.

Insgesamt stellen mütterliche Malignome in Zusammenhang mit einer Schwangerschaft eine außerordentliche, multidisziplinär medizinische wie ethische Herausforderung dar, welche eine Betreuung an einem sowohl onkologisch wie auch perinatalogisch ausgewiesenen Zentrum, bevorzugt im Rahmen der aktuellen Studienprotokolle, erfordert. Eine intensive Miteinbeziehung der Patientin in die zumeist sehr differenziert zu treffenden Abwägungsentscheidungen ist daher nicht nur im Falle des größtmöglichen Schwangerschaftskonflikts – Leben gegen Leben – unabdingbar.

LITERATUR:

1. Silverberg E, Lubera J. Cancer statistics. CA Cancer J Clin 1987; 37: 2–19.
2. Dietrich K, Holzgreve W, Jonat W, et al. Gynäkologie und Geburtshilfe. Springer-Verlag, Heidelberg-New York-Tokio, 2000.
3. Oduncu FS, Kimmig R, Hepp H, et al. Cancer in pregnancy: maternal-fetal conflict. J Cancer Res Clin Oncol 2003; 129: 133–46.
4. Strauss A, Kümper C, Heer IM, et al. Krebserkrankungen schwangerer Frauen. Gynäkologe 2009; 42: 441–53.
5. Palle C, Bangsbo S, Andreasson B. Cervical intraepithelial neoplasia in pregnancy. Acta Obstet Gynecol Scand 2000; 79: 306–10.
6. Prävention, Diagnostik und Therapie der HPV-Infektion und präinvasiver Läsionen des weiblichen Genitale. AWMF-Leitlinie 08/2010. <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/015-027.htm> (gesehen 15.11.2010).
7. Makar AP, Trope C. Fertility preservation in gynecologic cancer. Acta Obstet Gynecol Scand 2001; 80: 794–802.
8. Bauerfeind I. Karzinom in der Schwangerschaft. In: Strauss A (Hrsg). Geburtshilfe Basics. Springer-Verlag, Heidelberg, 2006; 75–9.
9. Groten T, Adler-Ganal S, Reister F. Mammakarzinom in der Schwangerschaft und Stillzeit. In: Kreienberg R, Jonat W, Volm T, Möbus V, Alt D (Hrsg). Management des Mammakarzinoms: Onkologie aktuell. 3. Auflage. Springer-Verlag, Heidelberg, 2006; 357–63.
10. Schmalfeldt B, Anthuber C, Bauerfeind I, et al. Mammakarzinom und Schwangerschaft in Manual Mammakarzinome – Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Tumorzentrum München, 11. Auflage. Zuckschwerdt-Verlag, München, 2007; 222–9.
11. Tewari K, Cappuccini F, Gambino A, et al. Neoadjuvant chemotherapy in the treatment of locally advanced cervical carcinoma in pregnancy: a report of two cases and review of issues specific to the management of cervical carcinoma in pregnancy including planned delay of therapy. Cancer 1998; 82: 1529–34.
12. Moore HC, Foster RS Jr. Breast cancer and pregnancy. Semin Oncol 2000; 27: 646–53.
13. Stumpf M, Klar M, Woll J, et al. Radiologische Diagnostik in der Frühschwangerschaft. Frauenarzt 2008; 498: 914–7.
14. Strauss A. Krebserkrankungen: Einfluss des Stillens. Gynäkol Nachr 2010; 10: 15–6.
15. Gemignani ML, Petrek JA, Borgen PI. Breast cancer and pregnancy. Surg Clin North Am 1999; 79: 1157–69.
16. Wyatt RM, Beddoe AH, Dale RG. The effects of delays in radiotherapy treatment on tumour control. Phys Med Biol 2003; 48: 139–55.
17. Gentilini O, Cremonesi M, Trifiro G, et al. Safety of sentinel node biopsy in pregnant patients with breast cancer. Ann Oncol 2004; 15: 1348–51.
18. Mundhenke C, Rody A. AGO-Kommission Mamma-Empfehlungen: Brustkrebs: Spezielle Situationen, 2000.
19. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. AWMF 2008; 032/045.

20. Pavlidis N, Pentheroudakis G. The pregnant mother with breast cancer: diagnostic and therapeutic management. *Cancer Treat Rev* 2005; 31: 439–47.
21. Williams SF, Schilsky RL. Antineoplastic drugs administered during pregnancy. *Semin Oncol* 2000; 27: 618–22.
22. Ring AE, Smith IE, Jones A, et al. Chemotherapy for breast cancer during pregnancy: an 18-year experience from five London teaching hospitals. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4192–7.
23. MacLean AB. Pregnancy and breast cancer. *RCOG Guideline* 2004; 12: 1–7.
24. Woo JC, Yu T, Hurd TC. Breast cancer in pregnancy: a literature review. *Arch Surg* 2003; 138: 91–8.
25. Scialli AR, DeSesso JM, Rahman A, et al. Embryotoxicity of free and liposome-encapsulated taxol in the chick. *Pharmacology* 1995; 51: 145–51.
26. Saunders C, Hickey M, Ives A. Breast cancer during pregnancy. *Int J Fertil Womens Med* 2004; 49: 203–7.
27. Lenhard M, Himsl I, Ditsch N, et al. Krebs und Schwangerschaft. *Onkologe* 2006; 12: 471–82.
28. Fischer D, Dittmer C, Bündgen N, et al. Einsatz neuer Substanzen in der Schwangerschaft. *Gynäkologe* 2009; 42: 688–93.
29. Lee SJ, Schover LR, Patridge AH, et al. American Society of Clinical Oncology Recommendations on fertility preservation in cancer patients. *Cancer* 2006; 24: 2917–31.

Korrespondenzadresse:

*Univ.-Prof. Dr. med. Alexander Strauss
Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Campus Kiel
Christian-Albrechts-Universität
D-24105 Kiel, Arnold-Heller-Straße 3
Gebäude 24
E-Mail: astrauss@email.uni-kiel.de*

Mitteilungen aus der Redaktion

Abo-Aktion

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ **Bestellung kostenloses e-Journal-Abo**

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ **Bilddatenbank**

☒ **Artikeldatenbank**

☒ **Fallberichte**

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung