



**124. Tagung der Norddeutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe**  
4. bis 5. April 2008 in Hamburg

**WILEY-  
BLACKWELL**

## Die Entwicklung unseres Faches: Risiko oder Chance?

FRITZ JÄNICKE, HAMBURG

Die 124. Tagung der Norddeutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe findet bereits sieben Monate nach der letztjährigen Tagung in Göttingen nun in der Freien und Hansestadt Hamburg statt. Da der Kongress der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe im September ebenfalls in der Hansestadt tagt, hat sich aufgrund des Kongresskalenders dieser Termin angeboten. Nach ausführlichen Diskussionen in unserer Gesellschaft wurde vielfach der Wunsch an uns herangetragen, den Kongress in komprimierter Form an zwei Tagen abzuhalten und auf den Sonntagvormittag zu verzichten, um eine möglichst vollständige Präsenz der Teilnehmer zu erreichen. Dem haben wir Rechnung getragen und starten nun unseren Kongress am Freitag, den 4. April morgens und beenden ihn am Samstagabend.

### **Vielseitiges und praxisnahes Programm**

Wir haben versucht, im Wesentlichen aktuelle Fragen aus den drei Säulen unseres Faches zu diskutieren und hierbei weniger auf vollständige Propädeutik als auf stimulierende Diskussion zu achten. Weiterhin war es unsere Absicht, vor allen Dingen auch die niedergelassenen Kollegen unseres Faches in unserer Gesellschaft vermehrt anzusprechen und ihre Probleme und Fragen zu berücksichtigen.

Im Forum des niedergelassenen Frauenarztes werden die uns bewegenden Themen in offener Diskussion behandelt werden:

- Wohin geht unsere Krebsvorsorge im Zeitalter der molekularbiologischen Diagnostik und der HPV-Impfung?
- Wie steht es nun wirklich um die Hormonersatztherapie? Gibt es so

etwas wie eine „individualisierte“ Substitution?

- Was können wir vom Brustkrebs-Screening erwarten, wo liegen die Vorteile, wo die Gefahren?

Jedes dieser Themen beinhaltet natürlich für unser Fach sowohl eine klare Chance der Weiterentwicklung als natürlich auch immer das Risiko der Einschränkung unserer ärztlichen Tätigkeit. Auf die hieraus resultierenden Diskussionen sind wir alle äußerst gespannt.

Natürlich kommen in unserer Tagung neben der Geburtshilfe auch die gynäkologische Onkologie und die operative Gynäkologie sowie die Endokrinologie und Reproduktionsmedizin zu Wort. Wir haben für diese Säulen unseres Faches unter Verzicht auf Vollständigkeit die unserer Meinung nach interessantesten Aspekte herausgesucht.

In der Geburtshilfe sind dies die Frage des Diabetes-Screenings, des Managements des großen und des zu kleinen Kindes, die Prävention und Prädiktion von Frühgeburtlichkeit sowie das hoch aktuelle Thema der fetalen Programmierung.

### **Die Onkologie der Mamma hat eine eigene Sitzung**

Aufgrund der Bedeutung der Erkrankung für unser Fach wird die Onkologie der Mamma in einer eigenen Sitzung behandelt, in der unter anderem die erweiterte Indikation zur MRT und die neuen „targeted Therapien“ diskutiert werden sollen. Weiterhin kommen die Probleme des Mammakarzinoms bei den immer jünger werdenden Frauen zur Sprache und werden den Therapie-Entscheidungen bei der älteren Frau gegenübergestellt.



Prof. Dr. Fritz Jänicke  
Tagungsleiter

In der Endokrinologie und Reproduktionsmedizin wird die Fertilitäts-Behandlung und ihr mögliches Karzinom-Risiko sowie die Rolle der Androgene in der Prä- und Postmenopause diskutiert. Aufgrund der epidemiologischen Entwicklung steht auch das metabolische Syndrom mit seinen Konsequenzen für den Frauenarzt und den Internisten in der Diskussion. Die Behandlung klimakterischer Beschwerden nach Mammakarzinom sind von täglicher praktischer Bedeutung.

In der gynäkologischen Onkologie werden die aktuellen operativen, strahlentherapeutischen und systemischen Therapieansätze der wichtigsten gynäkologischen Malignome von kompetenten Referenten vorgetragen und zur Diskussion gestellt. Auch die Weiterentwicklungen im Bereich der Urogynäkologie und der Beckenboden-Chirurgie werden von den Protagonisten unserer Gesellschaft dargestellt werden.

### **Der Nachwuchs präsentiert sich dar**

Neben den wissenschaftlichen Hauptsitzungen bilden sechs Kurse und fünf Satelliten-Symposien sowie sieben Postersitzungen das vielseitige und praxisnahe Programm. Der Kongress soll auch unserem klinischen und wissenschaftlichen Nachwuchs die Chance geben, seine klinischen und wissenschaftlichen Ergebnisse in Form von Postern und Kurzvorträgen vorzustellen. Wie immer werden die besten Präsentationen durch Preise honoriert. Wie jedes Jahr wird auch in diesem Jahr wieder der Staud-Pflanzenstiel-Preis für herausragende wissenschaftliche Leistungen in unserer Fachgesellschaft verliehen.



Handelskammer Hamburg.

Foto: Michael Zapf

Auch das gesellschaftliche Moment wird nicht zu kurz kommen. Unser Festabend am Freitag wird in außergewöhnlichem hanseatischem Ambiente begangen werden – lassen Sie sich überraschen. Meine Mitarbeiter und ich freuen sich sehr, Sie nach

Hamburg einladen zu dürfen. Sie werden es sicherlich nicht bereuen – Hamburg ist gerade in dieser Jahreszeit von ganz besonderem Reiz und immer einen Besuch wert. Seien Sie herzlich willkommen!

### **ALLGEMEINE HINWEISE**

4. bis 5. April 2008

## **124. Tagung der Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe**

**TAGUNGSORT:**  
Handelskammer Hamburg  
Adolphsplatz 1  
20457 Hamburg

**VERANSTALTER:**  
NGGG – Norddeutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V.

**TAGUNGSLEITUNG:**  
Prof. Dr. Fritz Jänicke  
1. Vorsitzender der NGGG

Dr. Björn W. Lisboa  
2. Schriftführer der NGGG

Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf  
Klinik und Poliklinik für Gynäkologie  
Martinistraße 52  
20246 Hamburg

**KONGRESSORGANISATION:**  
AAK GmbH  
Prinzenallee 3  
40549 Düsseldorf  
info@aakongress.de  
www.aakongress.de

**INTERNET:**  
www.nggg2008.de

MedReport



Speicherstadt.

Quelle: Hamburg Tourismus GmbH

## **Novartis-Frühstücks-Symposium am 5. April 2008**

**„Aktuelle Aspekte der endokrinen Therapie des Mammakarzinoms“**

Lesen Sie unseren Veranstaltungshinweis auf Seite 8!

**NOVARTIS**

Von den seltenen gynäkologischen Malignomen haben die uterinen Sarkome (SA) die größte Bedeutung. Die Klassifizierung erscheint zunächst verwirrend. Reine SA bestehen nur aus Sarkomzellen. Reine homologe SA wie das Leiomyosarkom (LMS), das endometriale Sarkom (ES) oder das sehr seltene Fibrosarkom (FS) bestehen aus auch sonst im Uterus vorkommendem Gewebe, während reine heterologe Tumoren z. B. als Rhabdomyo- oder Chondrosarkom uterinfremdes Gewebe enthalten. Die so genannten Mischtumoren bestehen aus einem epithelialen und einem sarkomatösen Anteil. Das Adenosarkom (AS) enthält neben dem SA einen benignen epithelialen Anteil. Wenn der rein sarkomatöse Anteil mehr als 25 % beträgt, wird von einem sarcomatous overgrowth (SO) gesprochen. Dagegen besteht beim Karzinosarkom (KS), auch maligner Müllerscher Mischtumoren genannt, der epitheliale Anteil aus einem Endometriumkarzinom unterschiedlicher Differenzierung. Auch bei den Mischtumoren gibt es homologe und heterologe Formen. Epidemiologisch findet sich bei den KS, ES und AS anamnestisch oft eine pelvine Bestrahlung und unter Einbeziehung des LMS zunehmend auch eine Tamoxifeneinnahme. Die KS sind mit hoher Sicherheit sarkomatös umgewandelte hochmaligne Endometriumkarzinome. Dass sich LMS aus einem Myom entwickeln, wird heute abgelehnt. Die Stadieneinteilung der Sarkome erfolgt in Analogie zum Korkarzinom.

#### Gemeinsames Symptom und Vielfalt uteriner SA

Das wichtigste gemeinsame Symptom aller uterinen SA ist die abnorme peri- oder postmenopausale Blutung. Sie ist häufig mit aus der Zervix ragenden Tumormassen kombiniert, die, wie auch die in etwa 33 % auftretenden pelvinen Schmerzen, durch das rasche Tumorstadium bedingt sind. Ein wachsender Uterus ist nur in der Post-

## Therapieempfehlungen bei seltenen gynäkologischen Malignomen

GÜNTER KÖHLER, GREIFSWALD

menopause hochsuspekt auf Sarkom, während sich hinter einem schnell wachsenden Myom in der Geschlechtsreife nur in 0,27 % ein SA verbirgt. LMS sind meist Zufallsbefunde bei einer Hysterektomie.

Ein LMS (früher meist dem High-Grade-LMS zugeordnet) liegt vor, wenn sich typische geographische Nekrosen bei jeglicher Mitoserate (auch unter 10 Mitosen/10 HPF) nachweisen lassen. Zelluläre/nukleäre Atypien können auch fehlen. Fehlen dagegen die Nekrosen, müssen Atypien und 10 Mitosen/10 HPF vorhanden sein. Die in der Vergangenheit meist als Low-Grade-LMS bezeichneten Tumoren werden heute in der Regel den glatt muskulären Tumoren mit unsicherem niedrigem malignem Potenzial (GUMP) zugerechnet. Die Einteilung ist kompliziert, zum Teil auch umstritten. Während die GUMP selten und spät rezidivieren, ist das eigentliche LMS ein hochmaligner

Tumor mit einem 5-Jahres-Überleben von 25–50 % im Stadium I und II und bis zu 70 % Rezidiven nach zwei Jahren. Das LMS metastasiert nur selten in die regionalen Lymphknoten. Dementsprechend sind 85 % der Rezidive Fernmetastasen oder distante plus pelvine Rezidive. Bei den endometrialen SA spielt die Zahl der Mitosen/10 HPF nur eine untergeordnete Rolle. Die häufigste Form ist das endometriale Stromasarkom (ESS). Es wurde früher im Wesentlichen als Low-Grade-ESS bezeichnet. Es wächst meist lymphatisch infiltrierend in das Myometrium, und die stromale Struktur ist feingeweblich zweifelsfrei zu erkennen. Typisch ist die Expression von Estrogen- und Progesteronrezeptoren. Ein Lymphknotenbefall und Fernmetastasen sind eher selten, Rezidive treten meist spät in Scheide, klei-



Prof. Dr. Günter Köhler

nem Becken und Abdomen auf. Ihm gegenüber verhält sich das undifferenzierte endometriale Sarkom (UES) (schlecht differenziertes endometriales SA, früher meist als High-Grade-ESS bezeichnet) klinisch aggressiv, ist rezeptornegativ, und wächst destruktiv in das Myometrium. Fernmetastasen sind häufig.

Beim KS sind positive Lymphknoten plus simultane Fernmetastasierung häufig schon im Stadium IA (Abb. 1, 2) nachweisbar. Das mediane Überleben im Stadium I/II beträgt nur 26 Monate. Beim AS ohne SO ist die sarkomatöse Komponente meist ein ESS und mit SO meist ein UES. Das klinische Verhalten entspricht im Wesentlichen diesen Entitäten.

Charakteristisch für die SA ist die frühe hämatogene Metastasierung. Bei positiven Lymphknoten sind meist schon Absiedlungen im kleinen Becken/Abdomen oder (okkult) Fernmetastasen vorhanden und selbst bei negativen Lymphknoten ist die Rezidivrate innerhalb und außerhalb des Abdomens hoch.

#### Therapiestandards durch Vielfalt der SA erschwert

Die Festlegung von Therapiestandards wird durch die Vielfalt der SA und die Tatsache, dass nur wenige randomisierte Studien existieren, erschwert. Studien mit größeren Fallzahlen enthalten fast ausnahmslos alle uterinen Sarkome meist aller Stadien. Untersuchungen, die sich auf einzelne Entitäten beziehen, sind bis auf Ausnahmen retrospektive und bestenfalls Fall-Kontroll-Studien. Bei den ES und glattmuskulären Tumoren wird in der

Regel nicht zwischen den prognostisch sehr verschiedenen Untergruppen unterschieden. Die Standardtherapie operabler Sarkome ist die abdominale Hysterektomie mit Adnexektomie. Wegen des Metastasierungsverhaltens ist eine generelle systematische Lymphonodektomie kein Standard. Lediglich zur Prognoseeinschätzung wird eine selektive pelvine und paraaortale Lymphonodektomie im Stadium I und II beim KS, beim UES und AS mit SO von einigen Autoren empfohlen. Das Überleben wird dadurch nicht verbessert. Beim LMS verschlechtert eine Adnexektomie in der Prämenopause möglicherweise die Prognose, ist aber beim ES wegen des hohen Gehalts an Steroidrezeptoren dringend indiziert, sonst sind Rezidive vorprogrammiert. Ein optimales Tumorbulking bei ausgedehntem Befund ist bei den SA auch ohne Chemotherapie mit einem verlängerten Überleben verbunden. Konservative Operationen sind bei jüngeren Frauen mit Kinderwunsch am ehesten bei den GUMP erlaubt, aber nicht ohne Risiko, Todesfälle sind beschrieben.

Eine postoperative perkutane Bestrahlung bringt zwar eine Senkung der pelvinen Rezidive, aber keine Verlängerung des Gesamt- und rezidivfreien Überlebens. Sie ist daher kein Standard. Auch eine adjuvante Chemotherapie konnte bislang keinen Vorteil hinsichtlich des Überlebens erbringen. Sie kann deshalb zurzeit nicht empfohlen werden. Lediglich beim KS im Stadium I/II ist eine adjuvante Therapie mit Ifosfamid und Cisplatin gefolgt von einer perkutanen Bestrahlung möglicherweise mit einem Überlebensvorteil verbunden.

Korrespondenzadresse:  
Prof. Dr. Günter Köhler  
Ernst-Moritz-Arndt-Univ. Greifswald  
Universitätsklinikum  
Frauenklinik  
Wollweberstraße 1  
17489 Greifswald  
koehlerg@uni-greifswald.de



Abb. 1: Karzinosarkom der Zervix Stad. IA.



Abb. 2: Scheidenmetastase des Tumors in Abb. 1 acht Wochen nach der Operation.

Bisher erfolgte die fetale Überwachung im Rahmen der CTG-Interpretation in der visuellen Analyse einer großen Menge an Information, und hierin besteht eine der größten Herausforderungen eines jeden geburtshilflichen Teams. Neuere Entwicklungen haben gezeigt, dass die Kombination der Interpretation der fetalen Herzfrequenz (CTG) und die computergestützte Interpretation des fetalen EKG (ST-Strecken-Analyse, STAN) einen Vorteil in der intrapartalen Überwachung darstellen. In großen randomisierten Studien konnte gezeigt werden, dass die Anzahl der aus fetalem Distress indizierten vaginal operativen Eingriffe und die Anzahl der Neugeborenen mit metabolischer Azidose gesenkt werden können (Amer-Wahlin et al. 2001). Diese Erkenntnisse haben z. B. zur positiven Aufnahme in die Cochrane Database und zur Zulassung der Methode von Seiten der FDA in den USA geführt.

Das Ziel der intrapartalen fetalen Überwachung ist die rechtzeitige Identifizierung der Kinder, die einem hohen Risiko für ein schlechtes Outcome ausgesetzt sind, ohne dabei die Anzahl von unnötigen operativen Entbindungen zu erhöhen. Die Interpretation der fetalen Herzfrequenz unter der Geburt ist nicht nur schwierig und erfordert viel klinische Erfahrung, sondern sie ist auch sehr unspezifisch. Viele klinische Situationen verändern die fetale Herzfrequenz, so dass nicht nur eine Hypoxie in Frage kommt, wenn das geburtshilfliche Team vor einem pathologischen CTG steht.

Mit den Signalen des kindlichen EKG erhalten wir aber Informationen aus dem Myokard, die uns darüber

## STAN – Einzug in die Routine – Geht es noch ohne?

WERNER DIEHL, HAMBURG

Die Wehen und die Geburt sind das bedrohlichste und stressvollste Ereignis in unserem Leben. Das einzige uns zu Verfügung stehende Signal des ungeborenen Kindes unter der Geburt ist die im CTG aufgezeichnete Herzfrequenz, und in unserer Fähigkeit diese Information zu interpretieren, liegt die Basis für die fetale Überwachung und die klinische Entscheidungsfindung.

Auskunft geben, ob und wie stark die Reserven vom Kind schon mobilisiert werden müssen, um dem Stress der Geburt entgegenzuwirken. Im abgeleiteten EKG-Signal werden einerseits eventuelle Erhöhungen der T-Welle (elektrophysiologisches Phänomen als Konsequenz des Einsatzes des anaeroben Metabolismus) und andererseits eventuelle Veränderungen der ST-Strecke registriert. Wenn diese (isoliert oder in Kombination) signifikant genug sind, werden wir darüber informiert: ein „ST-Ereignis“ erscheint im CTG-Display. Diese wertvolle Information kommt direkt aus einem zentralen Organ und steht kontinuierlich (während der gesamten Geburt) zu Verfügung, im Gegensatz z. B. zu der limitierten Information einer punktuellen MBU (Mikroblutuntersuchung).

Die Methode setzt weiterhin das vorhandene Wissen und die Erfahrung der CTG-Interpretation grundsätzlich ein, so dass nach einem ST-Ereignis zuerst die Interpretation des aktuellen CTG erfolgen muss. Diese erfolgt nach den FIGO-Kriterien, die auf drei wesentlichen Parametern basieren: Baseline, Variabilität und Dezelerationen. Das CTG kann so in vier Stufen

klassifiziert werden: normal, suspekt, pathologisch und präterminal. Nach der Klassifizierung des CTG wird nach den Richtlinien der STAN-Methodologie entschieden, ob das ST-Ereignis noch tolerabel ist oder ob eine Intervention von Seiten des geburtshilflichen Teams empfohlen wird. Die klinische und geburtshilfliche Situation spielen natürlich eine übergeordnete Rolle und sollten immer in die Analyse eingebunden werden.

#### Die Methode erfordert zweifellos ein Umdenken in einigen wichtigen Aspekten

Das Erlangen eines EKG-Signals vom Feten erzwingt die Anlage einer Kopfschwartenelektrode (KSE). Es gibt viele klinische Situationen, in denen dies nicht nur möglich, sondern auch nötig ist. Andererseits fällt dies jedem geburtshilflichen Team oft schwer und nicht alle Frauen unter der Geburt müssen unbedingt eine solche bekommen. Denkt man aber an die geringe Spezifität des alleinigen CTG und an die möglicherweise unnötigen operativen geburtshilflichen Eingriffe, muss die Frage nach der Anlage einer KSE zur fetalen Überwachung unter der

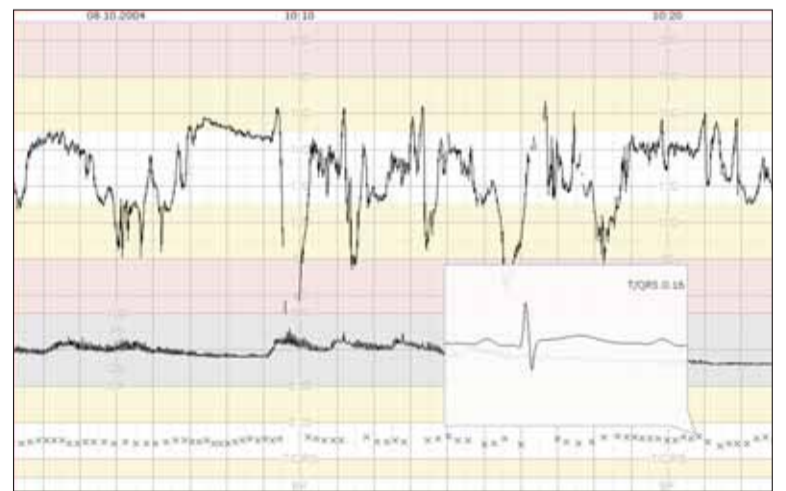


Abb.

Geburt unter diesen Aspekten neu gestellt werden.

Aber nicht nur das Problem einer „invasiven“ Überwachung muss überwunden werden: das Team muss in der Methode geschult sein und trainiert bleiben. Auch in den Kliniken, wo die Methode entwickelt worden ist, hat es zu Beginn Schwierigkeiten gegeben. In über 400 geburtshilflichen Kliniken europaweit wird heute STAN eingesetzt und alle haben auch diese Lernkurve durchmachen müssen. Nicht nur Seminare und Kurse sind Bestandteil dieses kontinuierlichen Trainings, sondern auch die aktuelle Besprechung der eigenen Fälle im Kreißsaal.

#### Schluss

Die computergestützte Analyse des kindlichen EKG unter der Geburt in Kombination mit der CTG-Interpretation kann nicht nur die operativen Entbindungen wegen fetalem Dis-

stress durch seine höhere Spezifität vermindern, sondern auch die Rate der metabolischen Azidosen der Neugeborenen senken. In weiteren Schritten könnte die integrierte Online-Analyse der Variabilität der fetalen Herzfrequenz die STAN-Methodologie ergänzen.

#### Referenz:

1. Amer-Wahlin I, Hellsten C, Noren H, et al. Cardiotocography only versus cardiotocography plus ST analysis of the fetal electrocardiogram for intrapartum fetal monitoring: a Swedish randomized controlled trial. *Lancet* 2001, 358; 534-538

Korrespondenzadresse:  
Werner Diehl  
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf  
Klinik für Geburtshilfe und Pränatale  
Medizin  
Martinistraße 52, 20246 Hamburg  
wdiehl@uke.uni-hamburg.de

ÜBERSICHT:

# Vaginale Mesh-Interponate und ihr Einfluss auf die Sexualität

MARKUS GREBE, HAMBURG UND ANNETTE GAURUDER-BURMESTER, BERLIN

In jüngster Zeit werden vermehrt Implantate in der Beckenbodenchirurgie eingesetzt. Erste Zahlen für die für Hernienchirurgie entwickelten, schwergewichtigen Netze zeigten eine erheblich höhere Rate an Dyspareunien. Die Entwicklung der Implantate hin zu elastischen, leichtgewichtigen Polypropylen-Netzen oder Bio-Implantaten soll die Verträglichkeit erheblich verbessern.

Eine Übersicht über die Literatur ist jedoch ernüchternd. Viele Arbeiten berücksichtigen die Lebensqualität nur sehr untergeordnet. Die Entwicklung der Sexualität nach der Operation wird selten überhaupt analysiert (Huebner 2006).

Die meisten Arbeiten vergleichen die präoperative Rate an Dyspareunien mit der postoperativen Rate. Hier kann zusammenfassend bemerkt werden, dass die präoperative Rate an Dyspareunien etwa der postoperativen Rate entspricht. Viele Patienten berichten eine Verbesserung der präoperativen Beschwerden durch die Operation. Dieser Verbesserung wird jedoch von der Rate der postoperativen de Novo Beschwerden aufgewogen. Auch im direkten Vergleich der Beschwerden bei klassischer vaginaler Plastik mit der Graft-Plastik zeigt keine signifikanten Unterschiede (de Tayrac 2007, Paraiso 2006).

Lediglich eine publizierte Arbeit analysiert die Problematik nicht nur vom Standpunkt des anatomischen Erfolges und der Schmerzangaben der Patientin, sondern auch die Gesamtsituation der Patientin aus sexualmedizinischer Sicht.

Häufig werden Beziehungsprobleme auf funktionelle Störungen im Beckenboden projiziert, die Dyspareunie steht oft stellvertretend für die Gesamtsexualität.

78 % der Patientinnen hatten postoperativ regelmäßig Geschlechtsverkehr. Fast die Hälfte bewertet ihre Sexualität als einen wichtigen Bestandteil ihres Lebens, aber nur 37,5 % der Frauen fühlen sich von ihrem Partner als Frau angenommen. Dies zeigt sich auch darin, dass 31,3 % der Patientinnen mit ihrem Sexualleben nicht zufrieden sind. In der Umkehrfrage fühlen sich dann auch lediglich 12,5 % der Frauen wirklich als sexuell attraktiv und 29 % als ganze Frau.

Die Patientinnen, die präoperativ über eine Dyspareunie klagten und bei denen eine Beziehungsstörung ausgeschlossen werden konnte, zeigten in der postoperativen Evaluation keine Dyspareunien mehr und die Lebensqualität konnte bei allen Patientinnen signifikant verbessert werden.

Bei den Patientinnen mit Paarpro-

blemen wurde nicht über Beziehungsprobleme, sexuelle Wünsche, Bedürfnisse, Ängste und Sorgen in der Partnerschaft gesprochen. Dies betraf 25 % der evaluierten Frauen.

Lediglich sechs Patientinnen gaben in dieser Studie an, von ihrem Arzt

aktiv auf diese Probleme angesprochen worden zu sein, im Gegensatz dazu wünschen sich aber 68,3 % eine Verbesserung auf diesem Gebiet.

Bei der Beurteilung der sexuellen Funktion gab es keine signifikanten



Dr. Markus Grebe

Unterschiede in der prä- und postoperativen Befragung bezüglich Lust und Verlangen, Lubrikationsstörungen, Orgasmuserleben und Schmerzen beim Verkehr.

Trotz des Alters der Patientinnen wird die Sexualität aktiv und facettenreich gelebt und stellt für ca. 50 % der Frauen auch nach einer Mesh-Einlage einen wichtigen Lebensbestandteil dar. Sexuelles Erleben und Funktion stellen sich vielfältig dar. Eine alleinige Verknüpfung sexueller Störungen mit urogynäkologischen

Operationen kann bei korrekter Netzeinlage nur selten angenommen werden.

Aus sexualmedizinischer Sicht waren sexuelle Störungen häufig auch Liebes- und Beziehungsprobleme.

Literatur bei den Verfassern

**Korrespondenzadresse:**  
**Dr. Markus Grebe**  
 Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf  
 Klinik und Poliklinik für Gynäkologie  
 Martinistraße 52  
 20246 Hamburg  
 m.grebe@uke.de

**Femara® 2,5 mg, Filmtabletten**

**Wirkstoff:** Letrozol. **Zusammensetzung:** Eine Filmtablette enthält: Arzneilich wirksamer Bestandteil: 2,5 mg Letrozol; sonstige Bestandteile: Hochdisperses Siliciumdioxid, mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat, Maisstärke, Poly(O-carboxymethyl)stärke, Natriumsalz, Hypromellose, Macrogol 8000, Talkum, Titandioxid (E171), Eisenoxidhydrat (E172). **Anwendungsgebiete:** Adjuvante Therapie postmenopausaler Frauen mit hormonrezeptorpositivem primärem Mammakarzinom. Erweiterte adjuvante Therapie des hormonabhängigen primären Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen nach vorheriger adjuvanter Standardtherapie mit Tamoxifen über 5 Jahre. First-Line-Therapie des hormonabhängigen fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen. Behandlung des Mammakarzinoms im fortgeschrittenen Stadium nach Rezidiv oder Progression der Erkrankung bei Frauen, die sich physiologisch oder nach einem künstlichen Eingriff in der Postmenopause befinden und die zuvor mit Antiöstrogenen behandelt wurden. Bei Patientinnen mit hormonrezeptornegativem Brustkrebs ist die Wirksamkeit nicht belegt. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der sonstigen Bestandteile. Prämenopausaler Hormonstatus, Schwangerschaft, Stillzeit. **Nebenwirkungen:** Sehr häufig (≥ 10 %): Arthralgie, Schweißausbrüche, Hitzeempfindungen, Müdigkeit inkl. Schwächegefühl. Häufig (≥ 1 % - < 10 %): Appetitlosigkeit, erhöhter Appetit, Hypercholesterinämie, Depression, Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, Dyspepsie, Obstipation, Diarrhö, Alopezie, Hautausschlag, Myalgie, Knochenschmerzen, Osteoporose, Knochenfrakturen, Unwohlsein, periphere Ödeme, Gewichtszunahme. Gelegentlich (≥ 0,1 % - < 1 %): Harnwegsinfektionen, Tumorschmerzen (nicht zutreffend in der adjuvanten und erweiterten adjuvanten Therapie), Leukopenie, generalisierte Ödeme, Angststörungen einschl. Nervosität, Reizbarkeit, Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit, Gedächtnisstörungen, Empfindungsstörungen einschl. Parästhesie und Hypästhesie, Geschmacksstörungen, zerebrovaskulärer Insult, Katarakt, Augenreizung, verschwommenes Sehen, Herzklopfen, Tachykardie, Thrombophlebitis einschl. oberflächiger und tiefer Thrombophlebitis, Blutdruckanstieg, ischämische kardiale Ereignisse, Atemnot, abdominale Schmerzen, Stomatitis, Mundtrockenheit, Anstieg der Leberenzyme, Pruritus, trockene Haut, Urtikaria, Arthritis, häufige Miktions, Vaginalablutung, Ausfluss, trockene Vagina, Brustschmerzen, Fieber, trockene Schleimhäute, Durstgefühl, Gewichtsverlust. Selten (≥ 0,01 % - < 0,1 %): Lungenembolie, arterielle Thrombose, Hirninfarkt. **Warnhinweis:** Enthält Lactose. **Weitere Angaben** siehe Fachinformation. **Verschreibungspflichtig. Darreichungsformen und Packungsgrößen:** 30 Filmtabletten (N1); 100 Filmtabletten (N3). Stand: März 2008 (MS 12/7.6). **Novartis Pharma GmbH, 90327 Nürnberg.** Tel.: (09 11) 273-0, Fax.: (09 11) 273-12 653. www.novartispharma.de



FEMARA® upfront – weniger Fernmetastasen<sup>1</sup>

FEMARA® reduzierte in der BIG 1-98 Studie das Fernmetastasen-Risiko bei allen Patientinnen<sup>\*,\*\*</sup> signifikant<sup>1</sup>.

\* postmenopausale Frauen mit hormonrezeptorpositivem primärem Mammakarzinom

\*\* FEMARA® im Vergleich zu Tamoxifen

*Femara*<sup>®</sup>  
(Letrozol)

KRAFTVOLL VON ANFANG AN

www.femara.de

NOVARTIS  
ONCOLOGY

**BITTE VORMERKEN**

**125. Tagung der NNGG 2009 in Hamburg**

**TAGUNGSPRÄSIDENT:**  
 Prof. Dr. Martin Carstensen  
 Albertinen-Krankenhaus  
 Frauenklinik  
 Hamburg

**WEITERE INFORMATIONEN:**  
 AAK GmbH  
 Tel. 0211/9686 3770  
 info@aaakongress.de

**INTERNET:**  
 www.nngg2009.de

## Polyzystisches Ovarialsyndrom

Das Polyzystische Ovarialsyndrom (PCOS) ist definiert durch die Trias

- Oligo-/Amenorrhoe
- Hirsutismus/Hyperandrogenämie
- polyzystische Ovarien.

Es ist zu beachten, dass für die Diagnosestellung nur zwei von drei Kriterien erfüllt sein müssen. D. h., es gibt auch ein PCOS ohne die charakteristischen morphologischen Veränderungen der Ovarien. Patientinnen mit einem PCOS haben zumeist eine mindestens eingeschränkte Follikelreifung, woraus auch die eingeschränkte Fertilität resultiert. Etwa 40 % aller Patientinnen mit PCOS sind Übergewichtig, etwa die Hälfte der Übergewichtigen Patientinnen hat auch ein PCOS.

### Erhöhtes Abortrisiko

Das Abortrisiko von Schwangeren mit Adipositas ist, je nach Studienpopulation, um bis zu knapp 50 % gegenüber einem normgewichtigen Kollektiv erhöht. Im Zusammenhang mit reproduktionsmedizinischen Maßnahmen steigt das Risiko für einen Abort bei Adipositas gegenüber Normgewichtigen um das 3- bis 4-fache an. Hierbei scheint insbesondere auch die Insulinresistenz ein unabhängiger Risikofaktor zu sein. Frauen, die sich in eine medizinisch aufwändige als auch kostspielige reproduktionsmedizinische Behandlung begeben, sollten vor Beginn der Behandlung über den Nutzen einer Gewichtsreduktion aufgeklärt und auch einer entsprechenden Diagnostik zugeführt werden. Durch eine Gewichtsreduktion lässt sich die Erfolgsrate reproduktionsmedizinischer Maßnahmen steigern.

### Fehlbildungsrisiko

Verschiedene Studien zeigen ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko für adipöse Schwangeren. Beispielsweise bei der Spina bifida ist dieses 3-fach erhöht, aber auch Herzfehlbildungen sowie das Auftreten einer Omphalozele sind bei Adipositas wesentlich häufiger. Ein pathogenetischer Mechanismus kann die durchschnittlich erniedrigte Folatkonzentration bei adipösen Schwangeren gegenüber

# Das metabolische Syndrom – Konsequenzen für den Frauenarzt

KAI J. BÜHLING, HAMBURG

Aufgrund der raschen Zunahme der Adipositas und damit auch des metabolischen Syndroms ist der Frauenarzt zukünftig immer häufiger mit den Besonderheiten in der Betreuung übergewichtiger oder adipöser Patienten konfrontiert. Inzwischen sind 20 % der erwachsenen Bevölkerung übergewichtig (*Hebebrand*). Insbesondere im Zusammenhang mit einer präventivmedizinischen Betreuung von Patientinnen mit Kinderwunsch ist die Behandlung des metabolischen Syndroms wichtig, da es einige hierbei zu beachtende Besonderheiten gibt.

normgewichtigen sein. Präventivmedizinisch bietet sich hier die Supplementierung mit Folsäure an.

### Erkrankungen in der Schwangerschaft

Etwa 5–10 % aller Schwangeren entwickeln eine schwangerschaftsinduzierte Hypertonie (SIH). Bei adipösen Schwangeren ist das Risiko um den Faktor 2–3 erhöht. Gleichfalls erhöht ist das Risiko für die Entwicklung einer Präeklampsie, die etwa 5–10 % der Schwangeren mit SIH betrifft. Bei adipösen Schwangeren sind demzufolge engmaschige Blutdruckkontrollen durchzuführen. Im Rahmen der pränataldiagnostischen Möglichkeiten sollte beim zweiten Ultraschall in der ca. 22. Schwangerschaftswoche die Messung der uterinen Blutflüsse erfolgen, da auch anhand der Strömungsprofile das Risiko für eine uterine Durchblutungsstörung abgeschätzt werden kann. Übergewicht ist auch ein wichtiger Risikofaktor für die Entstehung eines Gestationsdiabetes. Daher sollten übergewichtige Schwangere frühzeitig mittels eines oralen Glukosetoleranztests untersucht werden.

### Frühgeburlichkeit

Studien demonstrieren ein um den Faktor 1,3- bis 1,5-fach erhöhtes Ri-

siko für eine Frühgeburt bei adipösen Schwangeren. Für das erhöhte Risiko waren insbesondere der vorzeitige Blasensprung, aber auch iatrogene Schwangerschaftsbeendigungen aufgrund z. B. der schwangerschaftsinduzierten Hypertonie verantwortlich. Regelmäßige Vorsorgen, u. a. auch der Ausschluss anderer Risikofaktoren, sind hier obligat.

### Fetales Wachstum

Adipositas ist ein unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung einer Makrosomie, wobei eine Korrelation zwischen dem Ausgangsgewicht der Schwangeren sowie der mütterlichen Gewichtszunahme mit dem fetalen Geburtsgewicht zu finden ist (*Ehrenberg* 2004). Hinsichtlich des fetalen Geburtsgewichtes wurden hierauf basierend von der Institute of Medicine (IOM) am Ausgangsgewicht adaptierte Gewichtszunahmen während der Schwangerschaft propagiert (*Institute of Medicine* 1990, **Tab. 1**).

Bemerkenswert sind die Ergebnisse einer Auswertung der eigenen Geburten aus den Jahren 1996/97 (unpubliziert, **Tab. 2**). Zunächst zeigt sich die bekannte Korrelation zwischen dem mütterlichen Gewicht zum fetalen Gewicht sowie zwischen der



Priv.-Doz. Dr. Kai J. Bühling

Gewichtszunahme zum fetalen Gewicht (hier als Makrosomierate 90. Perzentile dargestellt). Als Parameter wurde hier die 90. Perzentile gewählt, der man per definitionem unterstellt, dass 10 % der Kinder makrosom sein müssen. Damit dieser „Zielwert“ erreicht wird, sollte nach unseren Daten eine adipöse Schwangere weniger als 11 kg zunehmen, während eine untergewichtige Schwangere durchaus über 16 kg zunehmen kann. Diese Daten verdeutlichen die Empfehlungen des IOM einer gewichtsadaptierten Gewichtszunahme während der Schwangerschaft.

### Intrauteriner Fruchttod

Auch das mit 5–6/1000 Geburten insgesamt seltene Ereignis eines intrauterinen Fruchttodes steigt mit dem maternalen Geburtsgewicht auf das 3- bis 5-fache an.

### Entbindung

Hinsichtlich von Komplikationen bei der Entbindung sind drei Punkte von Bedeutung: erstens gibt es eine deutliche Korrelation zwischen dem BMI und der Rate an operativen Entbindungen, zweitens ist das Risiko für eine postoperative Thrombose als auch Nachblutungen erhöht. Demzu-

folge ist eine rasche Mobilisierung im Wochenbett sinnvoll. Nachblutungen sollten durch regelmäßige Verlaufsbeobachtungen möglichst frühzeitig erkannt werden, der Einsatz einer antibiotischen Therapie eher rasch erfolgen.

### Adipöse Patientin

Es gibt derzeit nur wenige Studien, die sich mit der Gewichtsentwicklung vor und nach der Schwangerschaft beschäftigen. *Polley* et al. konnten eindrücklich zeigen, dass mittels einer Ernährungsberatung während der Schwangerschaft eine exzessive Gewichtszunahme signifikant verringert werden kann. Schwangere mit einem Gestationsdiabetes haben ein höheres Risiko, später einen Typ-2-Diabetes zu entwickeln, wobei das kumulative Risiko bei ca. 3 % pro Jahr liegt – nach zehn Jahren also 30 %! Gleichzeitig konnte gezeigt werden, dass man durch eine Gewichtsreduktion post partum dieses Risiko wieder absenken kann – hier also wieder ein präventivmedizinischer Ansatz. Zudem ist bei der Auswahl eventuell einzusetzender Kontrazeptiva und auch Hormonersatztherapeutika auf die Konstitution und damit verbundene Risikofaktoren der Patientin zu achten.

### Fazit

Das metabolische Syndrom hat also zunehmend Bedeutung für die tägliche Routine in der frauenärztlichen Praxis, und es bedarf einer interdisziplinären Zusammenarbeit, um zum einen präventivmedizinische Therapieansätze zu verfolgen (z. B. Ernährungsberatung zur Gewichtsreduktion), zum anderen auch eine optimale Behandlung der Beschwerden adipöser Patientinnen zu gewährleisten (z. B. Kooperation Frauenarzt/Diabetologe/Internist).

### Korrespondenzadresse:

Priv.-Doz. Dr. Kai J. Bühling  
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf  
Frauenklinik  
Hormonsprechstunde  
Martinistraße 52  
20246 Hamburg  
kjbuehling@aol.com

Tab. 1: Empfehlungen zur Gewichtszunahme Schwangerer in Abhängigkeit vom Ausgangsgewicht (nach Institute of Medicine 1990).

| Body Mass Index                   | kg        |
|-----------------------------------|-----------|
| BMI < 19,8 kg/m <sup>2</sup>      | 12,5–18   |
| BMI 19,8–26,0 kg/m <sup>2</sup>   | 11,5–16   |
| BMI > 26,0–29,0 kg/m <sup>2</sup> | 7–11,5    |
| BMI > 29,0 kg/m <sup>2</sup>      | mind. 6,8 |

Tab. 2: Anteil makrosomer (> 90. Perzentile) Kinder in Abhängigkeit von der mütterlichen Gewichtszunahme (n = 7122).

|          | BMI < 20 kg/m <sup>2</sup> | BMI 20–26 kg/m <sup>2</sup> | BMI 26–30 kg/m <sup>2</sup> | BMI ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> |
|----------|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| < 11 kg  | 1,3 %                      | 4,8 %                       | 8,7 %                       | 15 %                       |
| 11–15 kg | 4,1 %                      | 9,4 %                       | 18 %                        | 21 %                       |
| ≥ 16 kg  | 9,5 %                      | 15 %                        | 22 %                        | 23 %                       |

Die bisherigen Empfehlungen zur KM-MRT der Mamma lauten:

- CUP-Syndrom
- die differenzialdiagnostische Abklärung zwischen Narbe und intramammärem Rezidiv nach brusterhaltender Behandlung
- Rezidivnachweis/-ausschluss nach Rekonstruktion.

Die Untersuchungsstandards wurden von der Arbeitsgemeinschaft Mammadiagnostik der Deutschen Röntgengesellschaft 2005 publiziert. Die Befundbewertung und Kategorisierung folgt dem BI-RADS-System in Anpassung an das BI-RADS-System für Mammographie und Ultraschall. Grundsätzlich muss die Befundung der KM-MRT immer in Kombination mit der konventionellen Bildgebung erfolgen.

Die erste Aktualisierung 2008 der Stufe-3-Leitlinie Brustkrebsfrüherkennung in Deutschland liegt nun vor und kann als PDF sowohl über die Arbeitsgemeinschaft wissenschaftlich-medizinischer Fachgesellschaften ([www.awmf-leitlinien.de](http://www.awmf-leitlinien.de)) sowie über die Deutsche Gesellschaft für Senologie ([www.senologie.org](http://www.senologie.org)) angesehen bzw. herunter geladen werden. In ihr wird im Besonderen zum MRT-Screening bei Hochrisikosituation sowie bezüglich des Einsatzes zum präoperativen Staging Stellung genommen.

### MRT zum Screening bei Hochrisiko-Patientinnen

Es liegt eine Fülle von Literatur zum Einsatz bei erhöhtem Brustkrebsrisiko

## Erweiterte Indikation zur MRT

INGRID SCHREER, KIEL

Durch Kontrastmittel-unterstützte Kernspintomographie (KM-MRT) sind wir in der Lage, die Brust in sehr dünnen Schichten (≤ 2 mm) abzubilden und durch Hinzufügung von Kontrastmittel hochsensitiv maligne Befunde als Folge von Neovaskularisation, verstärkter Gefäßpermeabilität und des vergrößerten interstitiellen Raumes nachzuweisen.

vor. Es wurden Frauen mit unterschiedlichem Risiko-Level untersucht, die Spanne reicht von Frauen mit Mammakarzinom bzw. Zustand nach Mammakarzinom bis hin zu Frauen mit nachgewiesener Mutation. Die Karzinomdetektionsrate lag bei durchschnittlich 4 %, also massiv über der einer normalen Screening-Population von Frauen zwischen 50 und 70 Jahren. Die Sensitivität der KM-MRT ist den konventionellen bildgebenden Methoden gegenüber deutlich überlegen. Entsprechend wurden 32 bis 75 % aller Karzinome ausschließlich mittels MRT entdeckt. Im Rahmen des Projektes des Deutschen Konsortiums für familiären Brust- und Eierstockkrebs konnte Frau Prof. Schmutzler zeigen, dass mit intensiverer Früherkennung entsprechend jährlicher Mammographie und Kernspintomographie sowie halbjährlicher Ultraschalluntersuchung beider Mammae die entdeckten Mammakarzinome in 83 % nodal negativ waren.



Prof. Dr. Ingrid Schreer

Das entsprechende Statement der S3-Leitlinie lautet demzufolge: „KM-MRT sollte als ergänzende Methode bei familiär erhöhtem Risiko (Mutationsträgerinnen BRCA1 oder BRCA2 oder bei hohem Risiko definiert als ein Heterozygotenrisiko 20 % oder einem verbleibenden lebenslangen Erkrankungsrisiko für Brustkrebs 30 %) empfohlen werden (LoE 2 a, Leitlinienadaptation, Empfehlungsgrad B).“

### Indikation zum präoperativen Staging

Es liegen eine Fülle unizentrischer Studien sowie drei multizentrische Studien vor. Allen gemeinsam ist der Nachweis der hohen Sensitivität der KM-MRT mit der Folge, dass in 12–32 % der Fälle die primäre operative Planung verändert werden musste bzw. konnte. Okkulte Mammakarzinome der Gegenseite wurden in einer Häufigkeit von etwa 4 % publiziert.

Am höchsten war die verbesserte diagnostische Zuverlässigkeit durch KM-MRT beim invasiv-lobulärem Karzinom.

Grundsätzlich ist die prognostische Bedeutung präoperativ zusätzlich zur klassischen Bildgebung entdeckter mittels MRT gefundener kleiner maligner Herde unklar, ebenso die prognostische Bedeutung kleiner, bisher der konventionellen Diagnostik entgangener kontralateraler Karzinome. Vorteile wären durch die Reduktion der intramammären Rezidivrate denkbar. Die Frage stellt sich, ob man Frauen mit erhöhtem intramammärem Rezidivrisiko selektionieren sollte, hierzu liegen bisher keinerlei Daten vor.

Die prognostische Bedeutung zusätzlich entdeckter kleiner kontralateraler Karzinome ist fraglich, bedenkt man den heutigen Therapiestandard bei Rezeptor-positiven Patientinnen, die langfristig Tamoxifen bzw. Aromatasehemmer erhalten sowohl zur Rezidivreduktion als auch zur Prävention der Gegenseite.

Vor jeder Indikationserweiterung müssen noch eine Fülle von Problemen gelöst werden:

- Wenn die KM-MRT im Rahmen des präoperativen Staging eingesetzt werden soll, müssen ausreichende Möglichkeiten zur MRT-gesteuerten Intervention (Lokalisation, Vakuumbiopsie) vorliegen.
- Es bedarf einer grundsätzlich prospektiven und vollständigen Dokumentation zur Berechnung der

Falsch-Positiv-Rate sowie zur Erfassung des Outcome.

- Es bedarf weiterer Forschung zur Bedeutung des Einflusses der durch zusätzliche KM-MRT entstehenden Falsch-Positiv-Rate mit folgender notwendiger Abklärung und damit der psychischen Belastung der Frauen.

Das aktuelle Statement der S3-Leitlinie lautet daher:

- „KM-MRT sollte präoperativ empfohlen werden für das lokale Staging beim lobulärem Mammakarzinom sowie bei relevant erhöhtem Risiko (LOE 3b, GCP, Empfehlungsgrad B).“
- „Außerhalb der beiden oben genannten Indikationen (Fragestellungen) kann für die KM-MRT in der Früherkennung keine Empfehlung ausgesprochen werden (LOE 5 [keine Studiendaten], Empfehlungsgrad 0).“
- „Eine strenge Kopplung zwischen KM-MRT und der Möglichkeit für MRT-gestützte Interventionen soll für die Nutzung der Empfehlungen gewährleistet sein (GCP, Empfehlungsgrad A).“

### Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Ingrid Schreer  
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein  
Campus Kiel  
Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe  
Mammazentrum  
Michaelisstraße 16  
24105 Kiel

# Das metabolische Syndrom – Konsequenzen für Zweiterkrankungen

EBERHARD WINDLER, HAMBURG

Arteriosklerotische Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind zur Haupttodesursache der Frau geworden. Trotz des Risikoanstiegs nach der Menopause darf dem Östrogenmangel nicht die alleinige Verantwortung beigemessen werden, da im gleichen Zeitraum die Prävalenz der klassischen Risikofaktoren drastisch ansteigt. Östrogene und geeignete Gestagene können zwar einer zentralen Adipositas entgegenwirken und erhöhten Blutdruck, Fettstoffwechselstörungen und Insulinsensitivität verbessern. Frauen nehmen jedoch charakteristischerweise bereits vor der Menopause an Gewicht zu mit dem Resultat eines metabolischen Syndroms als häufigste Risikokonstellation, für deren Prävention Ernährung und körperliche Bewegung ganz im Vordergrund stehen. In der Regel sind es zwei, häufiger drei und oft vier Risikofaktoren, die bei Frauen mit koronarer Herzkrankheit zusammentreffen. Mindestens zwei Drittel der Frauen mit koronarer Herzkrankheit erfüllen die Kriterien eines metabolischen Syndroms. Selbst Raucherinnen mit koronarer Herzkrankheit charakterisiert häufig das metabolische Syndrom.

## Die Entwicklung der Risikofaktoren und damit der Arteriosklerose nimmt lange vor der Menopause ihren Anfang

Viele Frauen nehmen bereits zwischen dem 20. und 50. Lebensjahr deutlich an Gewicht zu. Damit ist das Risiko verbunden, in höherem Alter insulinresistent zu werden und einen Diabetes mellitus Typ 2 auszubilden. Mit 55 Jahren hat bereits jede 3. Frau einen gestörten Zuckerhaushalt und 15 % einen Diabetes mellitus, etwa die Hälfte unerkannt. Parallel dazu steigen spätestens ab dem 30. Lebensjahr das LDL-Cholesterin, das besonders atherogene Lipoprotein(a) sowie der Blutdruck. Mit dem 50. Lebensjahr, also zum Zeitpunkt der Menopause ist jede zweite Frau hyperten. Das metabolische Syndrom ist daher heute zur häufigsten Risikokonstellation geworden.

Im Mittelpunkt der Entwicklung eines metabolischen Syndroms steht die zentrale Adipositas. Das absolute Gewicht ist zweitrangig und kann sogar normal sein. Bei Frauen besteht bei einem Taillenumfang ab 80 cm die Gefahr eines metabolischen Syndroms und eines erhöhten Herz-Kreislauf-

Risikos. Das allerdings muss durch die Messung klinischer Daten wie gestörte Glukosetoleranz, erhöhter Blutdruck und niedriges HDL-Cholesterin bestätigt werden. Das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen ist ohnehin nicht an der Höhe eines Risikofaktors ablesbar. Um aber die Summe der Einflüsse als Arzt beurteilen zu können, ist es sinnvoll Algorithmen heranzu-

ziehen, z. B. den PROCAM-Score, der im Internet unter [www.chd-taskforce.de](http://www.chd-taskforce.de) abrufbar ist.

Die Basis für die Entstehung von Arteriosklerose wird prämenopausal gelegt, aber das Östrogenmangel kann die Entwicklung akzentuieren. Das bedeutet, dass zur Prävention von Herz-Kreislauf-



Prof. Dr. Eberhard Windler

Erkrankungen in der Postmenopause die Korrektur klassischer Risikofaktoren einen ganz entscheidenden Anteil hat und nicht zu erwarten ist, dass Östrogene alle Risikofaktoren korrigieren und eine Hormonersatztherapie zur Prävention allein ausreichen kann. Das schließt aber nicht aus, dass eine Hormonersatztherapie die Korrektur der Risikofaktoren positiv beeinflussen kann.

Insofern ist es sinnvoll, dass der Frauenarzt das kardiovaskuläre Risiko abschätzen kann und in die therapeu-

tischen Überlegungen mit einbezieht, speziell in die Auswahl einer Hormonersatztherapie. Als Hausarzt der Frau ist es folgerichtig, dass der Gynäkologe die Vorsorgeuntersuchung auf die Haupttodesursache der Frau ausdehnt und mit einfachen Mitteln das Herz-Kreislauf-Risiko abschätzt.

**Korrespondenzadresse:**  
**Prof. Dr. Eberhard Windler**  
 Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf  
 Endokrinologie und Stoffwechsel des  
 Alterns  
 20246 Hamburg  
 Martinistraße 52  
 Prof.Windler@t-online.de

### MYOCET®

Wirkstoff: Doxorubicin-HCl 50 mg. Sonst. Bestand.: Lactose (Durchstechflasche mit Myocet-Doxorubicin-HCl); Ei-Phosphatidylcholin, Cholesterin, Citronensäure, Natriumhydroxid, Wasser f. Injekt.zwecke (Durchstechflasche mit Myocet-Liposomen); Natriumcarbonat, Wasser f. Injekt.zwecke (Durchstechflasche mit Myocet-Puffer).

### Zusammensetzung:

Wirkstoff: Doxorubicin-HCl 50 mg. Sonst. Bestand.: Lactose (Durchstechflasche mit Myocet-Doxorubicin-HCl); Ei-Phosphatidylcholin, Cholesterin, Citronensäure, Natriumhydroxid, Wasser f. Injekt.zwecke (Durchstechflasche mit Myocet-Liposomen); Natriumcarbonat, Wasser f. Injekt.zwecke (Durchstechflasche mit Myocet-Puffer).

### Anwendungsgebiete:

In Kombination mit Cyclophosphamid zur First-line-Behandlung von metastasiertem Brustkrebs bei Frauen.

### Gegenanzeigen:

Überempfindlichkeit gegenüber d. arzneilich wirksamen Bestand., den Beimischungen od. einem d. Hilfsstoffe.

### Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln:

Bei Anwendung von Doxorubicin mit Cyclosporin, Verapamil, Pacitaxel oder anderen Wirkstoffen, die p-Glycoprotein hemmen, können die Plasmawerte von Doxorubicin und seinem Metabolit, Doxorubicinol, erhöht sein. Interaktionen mit Doxorubicin wurden auch für Streptozocin, Phenobarbital, Phenytoin und Warfarin berichtet. Eine gleichzeitige Behandlung mit anderen Substanzen, von denen berichtet wurde, dass sie kardiotoxisch sind, oder mit anderen kardiologisch aktiven Substanzen (z. B. Calciumantagonisten) kann das Kardiotoxizitätsrisiko erhöhen.

### Nebenwirkungen:

Am häufigsten wurden beobachtet: Infektionen, Neutropenie-bedingtes Fieber, Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie, Übelkeit/Erbrechen, Stomatitis/Mukositis, Diarrhö, Alopezie, Hauttoxizität (z. B. Ausschlag, trockene Haut), Fatigue/generalisiertes Krankheitsgefühl/Asthenie, Toxizität am Injektionsort. Weniger häufig traten auf: Fieber, Herpes zoster, Infektionen an der Injektionsstelle, Sepsis, Leukozytopenie, Lymphozytopenie, neutropene Sepsis, Purpura, Anorexie, Dehydratation, Hypokaliämie, Hyperglykämie, Agitiertheit, Ganganomalie, Dysphonie, Schlaflosigkeit, Somnolenz, Arrhythmie, Stauungsinsuffizienz, perikardiale Flüssigkeitsansammlung, Hitzewallungen (Flush), Hypotonie, Thoraxschmerzen, Dyspnoe, Nasenbluten, Hämoptyse, Pharyngitis, Pleuraeffusion, Pneumonitis, Obstipation, peptisches Ulkus, Ösophagitis, erhöhte hepatische Transaminasewerte, erhöhte alkalische Phosphatase-Spiegel, erhöhte Serum-Bilirubin-Spiegel, Ikterus, Rückenschmerzen, Muskelschwäche, Myalgie, Follikulitis, Nagelerkrankungen, Pruritus, hämorrhagische Cystitis, Oligurie, Schwindel, Kopfschmerzen, Reaktionen an der Einstichstelle, Schmerzen, Rigor, Gewichtsverlust. Nach der Zulassung wurde folgende Nebenwirkung beobachtet: Panzytopenie

### Verschreibungspflichtig.

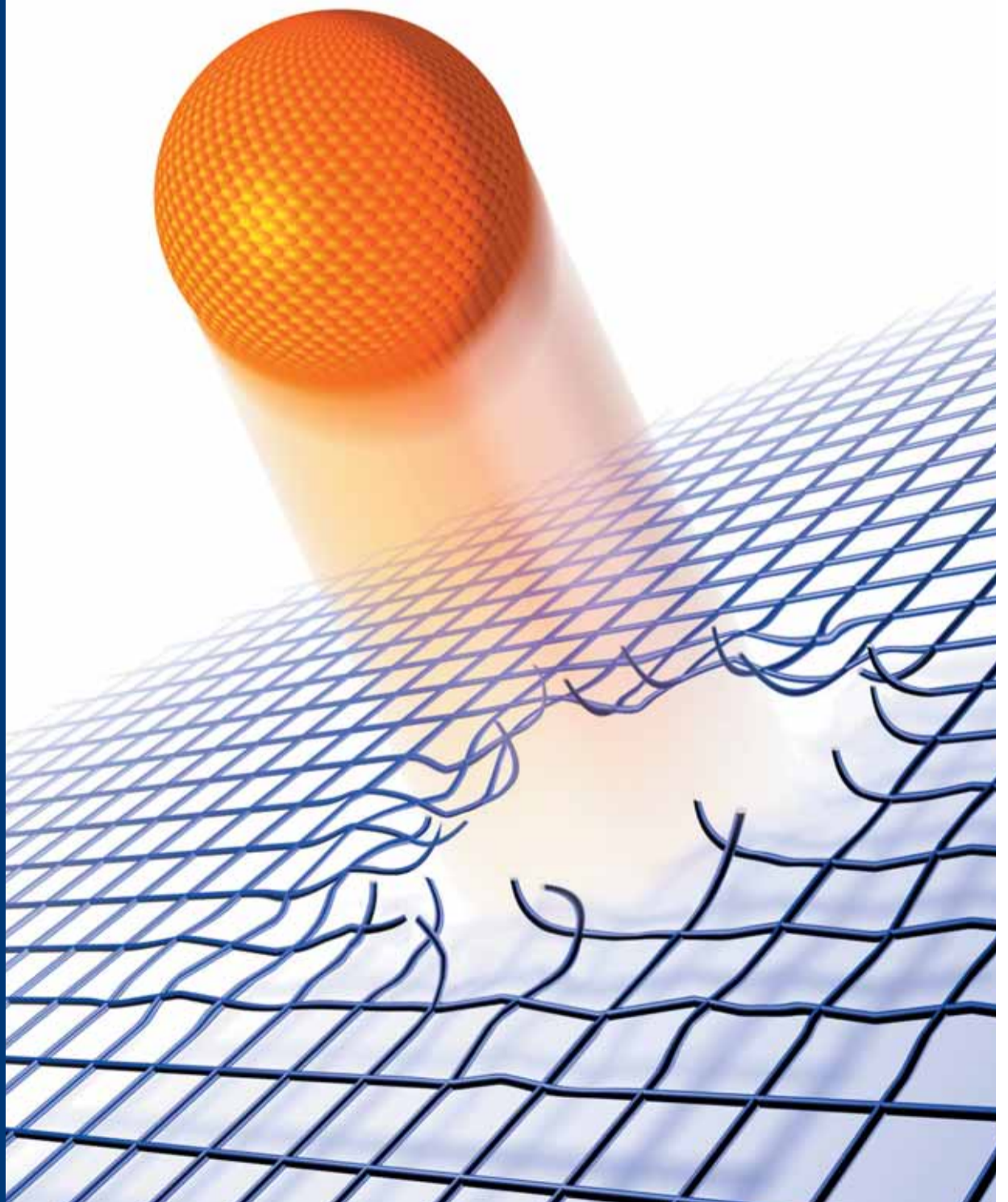
Zulassungsinhaber:  
 Cephalon Europe  
 5 Rue Charles Martigny  
 94700 Maison Alfort  
 Frankreich

Stand: Juni 2007

Ansprechpartner/Kontakt:  
 Cephalon Pharma GmbH  
 Fraunhoferstr. 9a  
 82152 Martinsried  
 Tel: +49 (0)89 89 55 70 - 0  
 Fax: +49 (0)89 89 55 70 - 15

**Myocet®** |   
 (liposomal doxorubicin)

durchbricht die Grenzen der bisherigen Anthrazyklin-Therapie



**Cephalon®**  
 Oncology 

### BITTE VORMERKEN

3. bis 7. Mai 2008

## 10<sup>th</sup> European Congress of Endocrinology

### TAGUNGORT:

International Congress Center  
 Berlin

### KONGRESSORGANISATION:

INTERPLAN Congress  
 Meeting & Event Management AG  
 Albert-Rosshaupter-Straße 65  
 81369 München

Montag, 5. Mai 2008

## Deutscher Tag der DGE

### INTERNET:

[www.ece2008.com](http://www.ece2008.com)

Wachstumsverminderte Feten können ihr optimales intrauterines Wachstumspotential nicht ausschöpfen. Die Gründe hierfür sind vielschichtig. Den Leitlinien des American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) zufolge werden Feten mit einem Schätzwert unterhalb der 10. Perzentile definitionsgemäß als SGA (small for gestational age) bezeichnet. In der Gruppe der SGA-Feten werden diejenigen subsumiert, die aufgrund der konstitutionellen Vorgaben ein vermindertes Wachstum zeigen, aber auch die Feten, die durch bestimmte intrinsische oder extrinsische Pathogene im Wachstum beeinträchtigt sind. Je nach zeitlicher Abfolge der potentiellen Störeinflüsse während der Fetalentwicklung unterscheidet man symmetrische (frühzeitige Kompromittierung – gehäuft bei Aneuploidien, Infektionen, chemischen Noxen) und asymmetrische (plazentare Ursachen – später einsetzend) Wachstumsmuster.

Die Hauptursache einer intrauterinen Wachstumsretardierung ist in einer zur plazentaren Dysfunktion führenden unvollständigen Trophoblastinvasion zu sehen. Maternale Schwangerschaftskomplikationen wie arterielle Hypertonie, Präeklampsie oder chronische Erkrankungen, die ihrerseits Auswirkungen auf die Mikrozirkulation haben, können für eine Wachstumsverminderung selbst verantwortlich gemacht werden oder den Zustand einer vorbestehenden Mangelversorgung unterhalten bzw. verstärken.

Untersuchungen zum Langzeit-Outcome zeigten, dass metabolische Erkrankungen im späteren Erwachsenenalter eine positive Assoziation zum Geburtsgewicht aufwiesen. Neben einer genetischen Prädisposition können prä- und postpartale Störfaktoren den Organismus dahingehend beeinflussen (peripartale Programmierung), dass eine Neigung zu endokrinen, metabolischen oder kardiovaskulären Erkrankungen resultiert. Erste Arbeiten hierzu wurden vor mehr als 20 Jahren von *Barker* und Kollegen veröffentlicht. Ein fetaler

## Management des (zu) kleinen Kindes

JAN WEICHERT, LÜBECK

Die intrauterine Wachstumsrestriktion ist nachweislich vergesellschaftet mit einer erhöhten perinatalen Mortalität und einer gesteigerten Rate an neonatalen Komplikationen. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass ein vermindertes intrauterines Wachstum mit einem erhöhten Risiko für verschiedenste chronische Erkrankungen im späteren Lebensalter einhergehen kann. Therapeutische Ansätze sind auf wenige kausale Behandlungsstrategien limitiert. Ziel einer appropriaten prä- und perinatalen Überwachung besteht unter anderem darin, nach Ausschluss von Aneuploidien oder übergeordneten Fehlbildungssyndromen, Gefährdungen des fetalen Zustandes zu erkennen bzw. die Terminierung des optimalen Geburtszeitpunktes in Abwägung der Risiken der Frühgeburtlichkeit vorzunehmen.

Minderwuchs scheint darüber hinaus die Hirnentwicklung und spätere geistig-kognitive Entwicklung nachhaltig zu beeinträchtigen. In jüngeren Studien konnte nachgewiesen werden, dass ein überproportionales oder aber fehlendes Aufholwachstum das Risiko für Erkrankungen aus o. g. Formenkreis signifikant ansteigen lässt. Diese Zusammenhänge verdeutlichen die Notwendigkeit einer intensiven Diagnostik und Überwachung wachstumsretardierter Feten als eines der zentralen Themen in der Geburtsmedizin.

### Korrekte Bestimmung des Gestationsalters

Voraussetzung für die Identifizierung eines SGA- bzw. IUGR-Feten ist die korrekte Bestimmung des Gestationsalters anhand biometrischer Daten aus der Frühschwangerschaft. Die weitere ultrasonographische Diagnostik zur fetalen Gewichtsschätzung und Auftragen der erhobenen Messparameter in individualisierte Perzentilenkurven (Einbeziehung maternaler Einflussgrößen) erlaubt eine entsprechende Identifizierung und Klassifikation einer Wachstumsverminderung. Von allen biometrischen Parametern besitzt der Abdominalumfang die größte Sensitivität mit einem positiven Vorhersagewert von über 50 %, da das fetale Abdomen im wesentlichen die Lebergröße wiedergibt und diese in Abhängigkeit des Glycogenspeichers Aussagen über den fetalen Ernährungszustand zulässt. Bei der Abgrenzung von IUGR-Feten, insbesondere bei frühzeitig auftretender Wachstumsretardierung, sollte eine detaillierte sonographische und echokardiographische Untersuchung, ggf.

auch eine Karyotypisierung zum Ausschluss chromosomaler Anomalien erfolgen. Aneuploide, wachstumsverminderte Feten zeigen im Allgemeinen keine Blutverteilung, so dass bei IUGR-Verdacht ohne pathologische Dopplerparameter dringend auch eine invasive Diagnostik zu diskutieren ist.

### Die antenatale Überwachung von IUGR-Feten stützt sich auf verschiedenste Ansätze

Breite klinische Anwendung findet die Kardiotokographie, die allerdings eine hohe Inter- und Intraobservierbarkeit aufweist. Eine besser objektifizierbare Analyse, insbesondere der Kurzzeitvariation, bieten hier computerisierte CTG-Systeme. Die Beurteilung fetaler Verhaltens- und Bewegungsmuster durch Erstellen des biophysikalischen Profils und damit die Einbindung zusätzlicher Parameter bei der Einschätzung des fetalen Zustandes zeigt ähnlich der visuellen CTG-Interpretation ebenfalls eine direkte Abhängigkeit vom Gestationsalter. Die Dopplersonographie ist derzeit das geeignetste Instrument zur Unterscheidung zwischen konstitutionellen, nicht gefährdeten SGA-Feten von 'echten' pathologischen Wachstumsretardierungen (IUGR) und schließlich für die Überwachung dieser High-risk-Kollektive. Während die dopplersonographische Untersuchung der Aa. uterinae im 2. Trimenon einen positiven Vorhersagewert von 30–50 % für ein eingeschränktes perinatales Outcome (bei einem negativen Vorhersagewert von > 90 %) und



Dr. Jan Weichert

damit eher als Prädiktor einer gestörten Plazentation fungiert, zeigen sich manifeste Störungen der uteroplazentaren Perfusion schon frühzeitig durch auffällige Flussmuster (diastolischer Flussverlust – ARED) in den Aa. umbilicales und der fetalen Aorta. Bei Erschöpfung der fetalen Adaptationsmechanismen kommt es in der Folge zu einer Hypoxämie, die zu einer Blutverteilung im Feten führt mit präferentieller Perfusion der Arteria cerebri media, der Koronar- und Nebennierenarterien. In dieser Phase der zunehmenden fetalen Gefährdung sind auch Veränderungen der venösen Dopplerindizes (Pulsatilitätszunahme in den präkordialen und hepatischen Venen) als Zeichen der erhöhten Vorlast bis hin zur Rechtsherzinsuffizienz zu beobachten. Weiteren Aufschluss über den Zustand des kompromittierten Fetus kann die Analyse des Nettoblutflusses über den Aortenisthmus geben (retrograder Nettoblutfluss und Kontamination der zerebralen Durchblutung mit sauerstoffarmem Blut). Die schrittweise Dekompensation der fetalen Zirkulation folgt einem festen, dopplersonographisch zu erfassenden Schema und geht Veränderungen im CTG bzw. BPP um Tage voraus. In zahlreichen Studien konnte die Wertigkeit dieser einzelnen Kontrollmethoden detailliert belegt werden. Eine umfassende Beurteilung der uteroplazentaren Funktionseinheit sowie der kardiovaskulären Adaptationsvorgänge des Feten ist sicher nur durch die ergänzende Anwendung von CTG, biophysikalischem Profil und Dopplersonographie möglich.

### Untersuchungen zum optimalen Entbindungszeitpunkt

Gegenstand aktueller Untersuchungen ist u. a. die Bestimmung des optimalen Entbindungszeitpunktes bei ausgeprägter intrauteriner Wachstumsretardierung (TRUFFLE-Trial) zur Verbesserung des neonatalen und Langzeit-Outcomes der betroffenen Kinder. Die Auswertung der GRIT-Studie 2003 zeigte, dass sich die perinatale Mortalität wachstumsverminderter Kinder bei sofortiger Intervention gegenüber einem abwartenden Vorgehen nicht signifikant unterschied. Im 2-Jahres-Follow-Up wiesen die Kinder mit abwartendem geburtshilflichen Management eine verminderte Rate an neurologischen Auffälligkeiten und Entwicklungsstörungen auf. Maßgeblichen Einfluss auf die Entscheidungsfindung einer notwendigen Entbindung hat in diesem Zusammenhang das jeweilige Gestationsalter des Feten. Zwischen der 25. und 32. SSW sollten die fetalen Risiken (nach erfolgter fetaler Lungenreife) und die neonatalen Probleme einer extremen Frühgeburtlichkeit gegeneinander abgewogen werden.

Während bei dopplersonographisch unauffälligen SGA-Feten ein spontaner Geburtsversuch vertretbar ist, wird bei nutritiv minderversorgten, hypoxischen Feten die primäre Schnittentbindung empfohlen. Diese sollte an entsprechenden Zentren mit adäquater personeller und apparativer Ausstattung sowohl in geburtsmedizinischer als auch in neonatologischer Hinsicht erfolgen.

Das Wiederholungsrisiko einer SGA-Schwangerschaft wird in der Literatur mit 29 bzw. 44 % bei einer vorausgegangenen betroffenen Schwangerschaft respektive bei zwei betroffenen Schwangerschaften in der Vorgeschichte angegeben.

### Korrespondenzadresse:

Dr. Jan Weichert  
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein  
Campus Lübeck  
Klinik für Frauenheilkunde  
Ratzeburger Allee 160  
23538 Lübeck

### VERANSTALTUNGSHINWEIS

Freitag, 4. April 2008  
13.00–14.30 Uhr  
Merkur-Zimmer

### Lunch-Symposium

## Innovationen in der Therapie des Mammakarzinoms

Vorsitz: Björn W. Lisboa, Hamburg

### Programm:

**Antiangiogenese von der Theorie in die Praxis**  
Volkmar Müller, Hamburg

**Praktische Erfahrungen in der Therapie des Mammakarzinoms mit Xeloda**  
Hans-Joachim Lück, Hannover

**Die Standardtherapie HER2-positiver Mammakarzinome – Herceptin**  
Nicolai Maass, Kiel

Mit freundlicher Unterstützung  
Roche Pharma AG, 79639 Grenzach-Wyhlen



## Früherkennung von Down-Syndrom

Ob ein Kind mit einem Down-Syndrom zur Welt kommt, kann ein Arzt häufig schon früh in der Schwangerschaft anhand der sogenannten „Nackentransparenz“ im Ultraschallbild erkennen. Die Untersuchung ist jedoch anspruchsvoll und gelingt erst nach intensivem Training. Dies hat eine Studie bestätigt. Die Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM) setzt sich deshalb verstärkt für eine mehrstufige Fortbildung der Ultraschallärzte ein.

Die Nackentransparenz im Ultraschallbild entsteht dadurch, dass sich hinter der Haut im Nackenbereich Flüssigkeit sammelt. Ist dieser Bereich dicker als im Durchschnitt, weist dies auf ein Down-Syndrom oder andere Störungen in der Chromosomenzahl hin. „Zusammen mit einer Blutuntersuchung können erfahrene Ärzte solche Trisomien in etwa 90 % der Fälle richtig vorhersagen“, berichtet Prof. Dr. Eberhard Merz, Präsident der DEGUM vom Krankenhaus Nordwest in Frankfurt/Main.

Wie viel Übung die korrekte Diagnose voraussetzt, zeigt eine in der Zeitschrift *Ultraschall in der Medizin* (Georg Thieme Verlag, Stuttgart) veröffentlichte Studie. Der Vergleich an der Universitätsklinik Basel ergab,

dass selbst geschickte Ärzte erst nach etwa hundert Untersuchungen über genügend Sicherheit verfügen. Die ersten 20 Untersuchungen hatten die Probanden unter direkter Aufsicht eines erfahrenen Ultraschallmediziners durchgeführt. Danach waren sie monatlich überprüft worden.

„Die Studie zeigt, wie wichtig eine strukturierte und fundierte Ausbildung in der Ultraschallmedizin ist“, sagt Prof. Merz. Leider sei dies nicht im Lehrplan des Medizinstudiums verankert und auch in der Weiterbildung gebe es bisher keine Standards. Um diesem Mangel zu begegnen, hat die DEGUM ein Mehr-Stufen-Konzept entwickelt. „Nur so können Qualitätsstandards sichergestellt werden“, erklärt der Gynäkologe.

Die Studie sei auch ein Beleg dafür, dass vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) angemahnte Untersuchungen zur Qualifikation der Untersucher bereits vorliegen. „Das Problem ist uns lange bewusst und das Drei-Stufen-Modell ist in unseren Augen am besten geeignet, die Qualität in einem so wichtigen Bereich wie dem Ultraschall-Screening in der Schwangerschaft sicher zu stellen“, erläutert Merz.

Quelle: Frey Tirri B., Troeger C., Holzgreve W., Tercanli S. Quality Management of Nuchal Translucency Measurement in Residents Qualitätssicherung bei der Messung der Nackentransparenz. *Ultraschall Med* 2007; 28 (5): 484-488

### ZERTIFIZIERUNG

Die Ärztekammer Hamburg akkreditiert Ihre Teilnahme an Veranstaltungen dieser NGGG-Tagung wie folgt:

#### FREITAG, 4. APRIL 2008

|                                     |          |
|-------------------------------------|----------|
| Kurs 1                              | 6 Punkte |
| Kurse 2–4                           | 3 Punkte |
| Wissenschaftl. Programm vormittags  | 5 Punkte |
| Wissenschaftl. Programm nachmittags | 5 Punkte |
| Symposien                           | 2 Punkte |

#### SAMSTAG, 5. APRIL 2008

|                                     |          |
|-------------------------------------|----------|
| Kurse 5–6                           | 3 Punkte |
| Wissenschaftl. Programm vormittags  | 3 Punkte |
| Wissenschaftl. Programm nachmittags | 5 Punkte |
| Symposien                           | 2 Punkte |

Es gibt keine randomisierten Studien, welche Brusterhaltende Therapie (BET) und Mastektomie bei DCIS verglichen hätten. Es liegen jedoch Verlaufsanalysen zu beiden operativen Verfahren vor. Die Überlebensraten sind fast identisch (10-Jahres-Überlebensraten nach Mastektomie 98–100 %, 8-Jahres-Überlebensraten nach BET mit Bestrahlung bei 95–100 %). Unterschiedlich sind aber die Lokalrezidivraten nach BET und nach Mastektomie. Nach Mastektomie treten weniger als 2 % Rezidive auf, nach BET werden Rezidivraten von 9–21 % innerhalb von zehn Jahren berichtet. Die Lokalrezidive sind in 50 % invasive Karzinome. Die Inzidenz eines kontralateralen Karzinoms ist bei DCIS-Patientinnen um den Faktor 2 erhöht und beträgt etwa 0,5–1 % pro Jahr.

**Strahlentherapie**

Verbunden mit einer zunehmenden BET beim duktalem Carcinoma in situ gewinnen strahlentherapeutische Maßnahmen an Bedeutung. Drei prospektiv randomisierte Studien liefern die Evidenz für die Notwendigkeit einer perkutanen Bestrahlungsbehandlung der verbliebenen Brust bei BET: NSABP-B17 (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project), EORTC-10853 (European Organization for Research and Treatment of Cancer) und UK-DCIS Trial (United Kingdom) (Tab.). Alle belegen eine signifikante Reduktion nicht-invasiver und invasiver Lokalrezidive.

Somit stellt bei der Behandlung des lokalisierten DCIS die Exzision im

**DAS DUKTALE CARCINOMA IN SITU:**

# Strahlentherapie und endokrine Therapie

NICOLAI MAASS, KIEL

Das duktales Carcinoma in situ (DCIS) ist eine nicht-invasive maligne Läsion, die aus Gangepithelien hervorgeht, aber die Basalmembran nicht durchbrochen hat. Es gilt als Präkanzerose und besitzt ohne Behandlung ein ca. 30–50%iges Risiko, innerhalb von zehn Jahren in ein invasives Karzinom überzugehen.

Gesunden zusammen mit einer Bestrahlung eine akzeptable Alternative zur Mastektomie dar. Die Strahlentherapie ist fester Bestandteil der BET (LOE I a, Gr B, AGO: + +). Eine Empfehlung zugunsten einer Strahlentherapie bei Brusterhaltung wird dadurch verstärkt, dass es bis heute nicht gelungen ist, eine Subgruppe von Patientinnen zu definieren, bei der auf eine Strahlentherapie verzichtet werden kann. Bei kleinen duktalem Carcinoma in situ (< 2cm), „sicher“ tumorfreien Resektionsrändern (> 10 mm), niedrigem Grading und einem Van Nuys Prognoseindex (VNPI) < 4 kann nach interdisziplinärer Diskussion in Ausnahmefällen auf eine Strahlentherapie verzichtet werden (LOE 2 B, Gr B, AGO: +/-). Dieser z. T. kontrovers diskutierte Punkt sollte individuell mit der Patientin diskutiert werden. Die

Pro- und Kontra-Argumente der einzelnen Therapien bzw. deren Kombination, einschließlich der Nebenwirkungen, Folgetherapien sowie der Einfluss auf die Rezidivhäufigkeit und dem derzeit nicht nachgewiesenen Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit müssen erläutert und in ein individuelles Therapiekonzept eingebettet sein.

Eine Strahlentherapie nach Mastektomie ist nur in (extrem seltenen) Einzelfällen indiziert, wenn trotz Brustamputation eine R1-Resektion vorliegt und keine Nachresektion erfolgt.

**Endokrine Therapie**

Die prospektive, doppelblinde, randomisierte NSABP-B24-Studie prüfte



Prof. Dr. Nicolai Maass

den therapeutischen Effekt einer 5-jährigen Gabe von 20 mg/d Tamoxifen bei 1804 DCIS-Patientinnen mit BET und Bestrahlung. Nach fünf Jahren war in der Tamoxifen-Gruppe die Häufigkeit von Lokalrezidiven, kontralateralen Karzinomen oder Metastasen deutlich reduziert (8,2 vs. 13,4 %). Invasive Lokalrezidive waren in der Tamoxifen-Gruppe nur halb so häufig wie in der Kontrollgruppe (2,1 vs. 4,2 %). Das Risiko für nicht-invasive Lokalrezidive wurde dagegen durch Tamoxifen nicht beeinflusst. Die jährliche Inzidenz kontralateraler nicht-invasiver und invasiver Karzinome wurde durch Tamoxifen von 0,8 auf 0,4 % halbiert. Tamoxifen war insbesondere von Vorteil bei Patientinnen mit unsicheren Resektionsrändern und bei Vorliegen von Komedonekrosen.

Es gibt Hinweise dafür, dass der präventive Effekt von Tamoxifen hinsichtlich invasiver Lokalrezidive nur bei Östrogen-Rezeptor-positivem DCIS gegeben ist.

Eine 5-jährige Behandlung mit Tamoxifen halbiert die Häufigkeit invasiver Lokalrezidive und kontrala-

teraler Mammakarzinome (LOE: 2b, Gr C; AGO: +). Bei der ohnehin guten Prognose von Patientinnen mit DCIS ist der absolute Gewinn durch Tamoxifen jedoch gering und muss gegenüber den Nebenwirkungen (klimakterische Beschwerden), potentiellen Risiken (Thromboembolien, Endometriumkarzinom, Polypen) und den Behandlungskosten abgewogen werden. Aufgrund der unbefriedigenden Datenlage kann aber gegenwärtig keine eindeutige Empfehlung abgegeben werden, bei welchen Patientinnen die Gabe von Tamoxifen indiziert ist. Dieses sollte zum jetzigen Zeitpunkt im Rahmen von Studien (IBIS II) weiter überprüft werden. Über die Wirkung anderer endokriner Behandlungen beim DCIS, wie dem Einsatz von GnRH-Analoga bei prämenopausalen Patientinnen, Aromatasehemmern bei postmenopausalen Patientinnen oder eventuell Chemo-, bzw. Antikörpertherapie gibt es keine ausreichenden Daten. Neuere Untersuchungen zum selektiven Östrogenrezeptormodulator Raloxifen haben keinen Vorteil gegenüber dem Tamoxifen ergeben. Auch der Einsatz von Aromatasehemmern sollte zum jetzigen Zeitpunkt im Rahmen von Studien überprüft werden (LOE 5, Gr D, AGO: +/-).

**Korrespondenzadresse**

Prof. Dr. Nicolai Maass  
Universitäts-Frauenklinik  
UKSH Campus Kiel  
Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe  
Michaelisstraße 16  
24105 Kiel  
nmaass@email.uni-kiel.de

Tab.: Zusammenfassende Ergebnisse der drei randomisierten, kontrollierten Studien, welche BET und BET plus Radiotherapie in der Therapie des lokalisierten DCIS verglichen (n = Zahl der auswertbaren Patientinnen, HR = Hazard Ratio, IBR = In-Brust-Rezidiv, RT = Bestrahlung).

| Studie      | n    | Beobachtungszeit (Jahre) | HR für invasives IBR; RT vs. keine RT | HR für nicht-invasives IBR; RT vs. keine RT |
|-------------|------|--------------------------|---------------------------------------|---|
| NSABP-B17   | 818  | 7,5                      | 0,29 (p < 0,0001)                     | 0,61 (p = 0,007)                            |
| EORTC 10853 | 1002 | 4,25                     | 0,60 (p = 0,04)                       | 0,65 (p = 0,06)                             |
| UK-DCIS     | 1552 | 4,33                     | 0,40 (p < 0,01)                       | 0,41 (p < 0,01)                             |

**INFODIENSTINFODIENSTINFODIENSTINFODIENSTINFODIENSTINFODIENSTINFODIENSTINFODIENSTINFODIENSTINFODIENSTINFODIENSTINFODIENSTINFODIENST**

**Bessere Aussichten für Brustkrebspatientinnen**

## Test zur Bestimmung der Genaktivität optimiert die Therapieplanung

Etwa 30 % der Patientinnen mit Mammakarzinom im Stadium 1 oder 2 entwickeln innerhalb von fünf bis zehn Jahren Metastasen. Diese Frauen mit einem erhöhten Rückfallrisiko müssen frühzeitig identifiziert werden. Denn die eindeutige Einteilung des Rückfallrisikos in hoch oder niedrig bietet die Grundlage für die Therapieentscheidung des Arztes. Ein neues Verfahren ermöglicht jetzt die genaue Bestimmung des Rückfallrisikos von Brustkrebs-erkrankungen anhand der Messung der Genaktivität einer Tumorgewebsprobe. Anfang 2007 hat die US-amerikanische Arzneimittelbehörde Food and Drug Administration (FDA) mit MammaPrint® der Firma Agendia erstmalig einen Genexpressions-Test zur Prognose bei Brustkrebs zugelassen.

Brustkrebs ist weltweit die häufigste Krebserkrankung bei Frauen. Dank der Fortschritte in der Medizin hat sich die Überlebenswahrscheinlichkeit für betroffene Frauen in den letzten Jahren jedoch deutlich verbessert. Ein großer Teil der Betroffenen kann bereits durch eine operative Entfernung des Tumors geheilt werden. Ein geringer Teil wird einen Rückfall erleiden und benötigt eine adjuvante Hormon- und Chemotherapie, um den Progress möglicherweise zu verhindern bzw. zu verzögern. „Demzufolge zielen alle Forschungsbestrebungen der wissenschaftlichen Gesellschaften in die gleiche Richtung: Die Vermeidung einer Übertherapie“, erklärt Prof. Dr. Gerhard Seitz, Bamberg, auf dem Deutschen Krebskongress im Februar diesen Jahres. „Die aktuellen Therapieempfehlungen der St. Gallen-Konferenz oder auch die S3-Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft helfen nur bedingt“, so Seitz weiter. Nach Literaturangaben bekommen bis zu 85 % der Frauen eine Chemotherapie. Die 10-Jahres-Überlebensrate wird dadurch jedoch nur um 3 bis 5 % gesteigert. „Daher muss es unser Ziel sein, neue Prognosefaktoren zu finden, die zuverlässige Aussagen zulassen, wem eine Chemotherapie ohne Minderung der Überlebenswahrscheinlichkeit erspart werden kann“, fasst Seitz zusammen.

**Genexpression als neuer Weg zur Bestimmung des Rezidivrisikos**

Durch die Bestimmung der Genaktivität (Genexpression) der Tumorzellen können Aussagen über das individuelle Rezidivrisiko getroffen werden. „Jeder Tumor verfügt bereits in einem frühen Stadium über molekulare Mechanismen, die über dessen individuelle Entwicklung entscheiden“, erklärt Dr. Iris Simon, Agendia BV. Mit Hilfe von DNA-Microarrays wird von einer Gewebeprobe des Tumors ein so genanntes Genexpressionsprofil erstellt, das den Tumor genau klassifiziert. Mit MammaPrint hat Agendia eine *in vitro* Diagnostik-Methode entwickelt, die das Metastasierungsrisiko bei Brustkrebs zuverlässig bestimmt. Für die Analyse stellt das Unternehmen dem Arzt ein Testkit mit einer RNA-stabilisierenden Lösung zur Verfügung. Eine Probe des frisch entnommenen Gewebes kann so unfixiert und ungekühlt an Agendia geschickt werden. Die RNA-stabilisierende Lösung gewährleistet sowohl einen unkomplizierten Transport als auch den qualitativen Erhalt der Probe, ohne dass die RNA, das Zielmolekül, degradiert wird. Innerhalb von zehn Tagen erhält der Arzt das Testergebnis, das das individuelle Metastasierungsrisiko in hoch oder niedrig einstuft. Das Ergebnis liefert somit eine fundierte Grundlage für die Therapieentscheidung des Arztes.

**Zuverlässigkeit in multizentrischen Studien unter Beweis gestellt**

Inzwischen ist MammaPrint im Rahmen klinischer Studien in mehr als 1000 Tests validiert\* und hat sich in über 7000 durchgeführten Tests als Verfahren in der Praxis bewährt. Das Rückfallrisiko für jede individuelle Patientin kann zuverlässig in hoch und niedrig eingestuft werden. Der hohe

Evidenzgrad hat die US-amerikanische FDA Anfang 2007 veranlasst, MammaPrint als ersten Test seiner Art zuzulassen. In Europa gibt es derzeit kein der FDA entsprechendes Zulassungsverfahren für diagnostische Tests. Jedoch sind bereits seit Juni 2005 die Laboratorien von Agendia ISO-17025 zertifiziert und erfüllen damit die Qualitätsanforderungen der Europäischen Union. Im Jahr 2007 zeichnete das

Time-Magazine MammaPrint als eine der besten Erfindungen des Jahres aus.

**Meilenstein in der Brustkrebsprognose**

„Die Bestimmung der Genexpression des Tumors wie mit MammaPrint ist ein Meilenstein auf dem Weg, Niedrigrisiko-Patientinnen die Mühen und Risiken einer Chemotherapie zu ersparen“, kommentiert Priv.-Doz. Dr. Georg Kunz, Dortmund die Entwicklung. „Die vorliegenden wissenschaftlichen Studien bestätigen, dass mit MammaPrint zuverlässige Aussagen über das individuelle Rückfallrisiko von Frauen mit Brustkrebs getroffen werden können.“ Durch den Einsatz von MammaPrint können Brustkrebspatientinnen zielgerichteter behandelt werden. Dies kann belastende Therapien vermeiden und so die Lebensqualität der Patientinnen erhöhen. Sogar aus volkswirtschaftlicher Sicht kann MammaPrint positiv bewertet werden. „Durch MammaPrint können bis zu 30 % der Kosten für Chemotherapien gespart werden“, stellt Kunz auf dem Krebskongress in Berlin fest. Nicht zu vergessen sei dabei natürlich der Nutzen, der für die Patientin entsteht, wenn ihr eine Chemotherapie erspart werden kann. „Die Statements der Expertenpanels der großen internationalen Brustkrebskonferenzen lassen kaum einen Zweifel daran, dass MammaPrint sich als fester Bestandteil in der Risikostratifizierung bei Brustkrebs etablieren wird“, so Kunz.

Für die Zukunft bietet die Bestimmung der Genexpression auch bei weiteren Krebserkrankungen die Möglichkeit, Ärzte bei einer patientenspezifischen Therapieplanung zu unterstützen. Denn anhand von Genexpressionsprofilen können zuverlässige Aussagen zum individuellen Verlauf von Tumorerkrankungen getroffen werden.

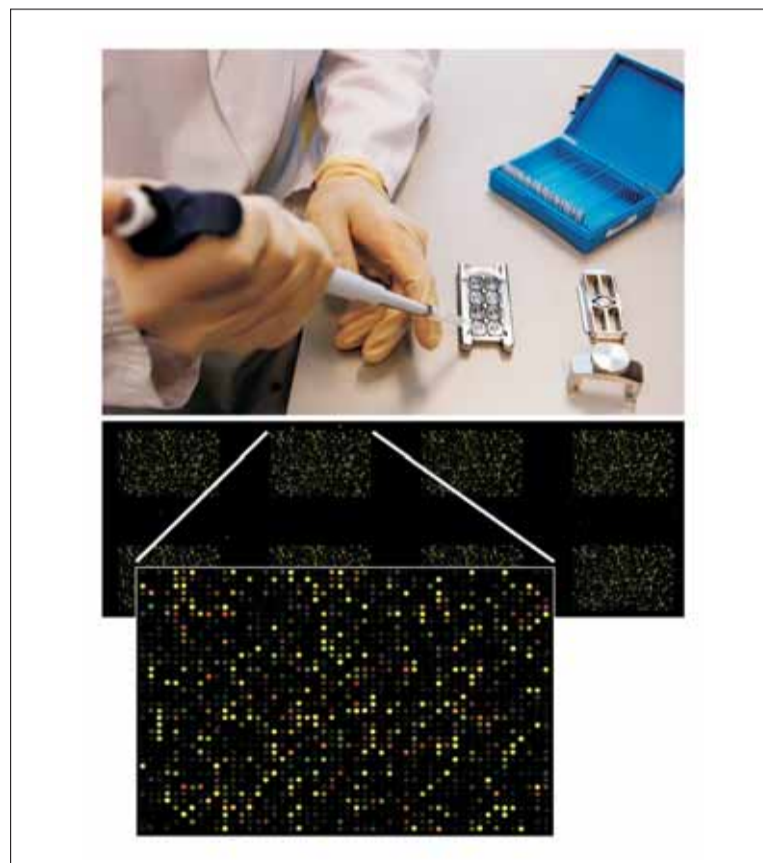


Abb.: MammaPrint® – eine zuverlässige Antwort zur Prognose von Brustkrebs. Für Brustkrebs-Patientinnen kann jetzt zuverlässig bestimmt werden, wie hoch ihr individuelles Risiko ist, innerhalb der nächsten zehn Jahre erneut an Brustkrebs zu erkranken. Der behandelnde Arzt muss dazu nur eine Probe des frisch entnommenen Tumorgewebes unbehandelt und ungekühlt an Agendia schicken. Der *in vitro* Labortest MammaPrint bestimmt die Aktivität relevanter Gene in der Brustkrebszelle an einer Probe des frisch entnommenen Tumorgewebes mit Hilfe eines DNA-Microarray. Die Abbildung stellt den MammaPrint 8-Pack-Array dar – einen Objektträger mit acht Einzelarrays. Das spezifische Muster zeigt die Aktivität der einzelnen Gene. Für jede Patientin kann somit zuverlässig ermittelt werden, ob für sie ein hohes oder niedriges Rezidivrisiko besteht. Das Testergebnis unterstützt so den Arzt bei der individuellen Therapieplanung. Foto: Agendia BV

\* van de Vijver MJ et al. NEJM (2002) 347; 1999-2009  
Buyse M et al. NCIJ (2006) 17; 1183-92  
Van't Veer LJ et al. 2002 Nature 615; 530

Die Vermeidung der Frühgeburt oder zumindest die Verlängerung der Schwangerschaftsdauer zur Durchführung der Lungenreifeinduktion sind weiterhin eine Herausforderung für jeden Geburtshelfer. Angesichts der hohen Mortalität und Morbidität frühgeborener Kinder gilt es, Schwangere mit einem erhöhten Risiko für eine Frühgeburt rechtzeitig zu erkennen und entsprechenden therapeutischen Maßnahmen zuzuführen. Eine Identifizierung von Risikopatientinnen kann anhand anamnestischer Daten, sonographischer Zervixlängenmessung, biochemischer Untersuchungen (Fibronektin, vaginaler pH-Wert) erfolgen.

Wesentliche Risikofaktoren für die Entwicklung einer spontanen Frühgeburt sind die vorzeitige Wehentätigkeit und der frühe vorzeitige Blasensprung. Hierbei stellen die genannten Ereignisse jedoch die Endstrecke unterschiedlicher ätiologischer Risikofaktoren und Auslöser dar. In den letzten Jahren hat sich herausgestellt, dass genitale und intrauterine Infektionen zu den bedeutsamen Risikofaktoren für die Entwicklung von vorzeitiger Wehentätigkeit und Frühgeburt zählen. In großen Studienkollektiven sind aufsteigende genitale Infektionen in 40 % der Fälle von Frühgeburtlichkeit nachweisbar. Daraus entwickelte sich die Hoffnung, die Problematik Frühgeburtlichkeit durch großzügigen Einsatz von Antibiotika lösen zu können. Allerdings haben die großen Interventionsstudien der letzten Jahre widersprüchliche Ergebnisse gezeigt. Es wird deutlich, dass zahlreiche pathophysiologische Mechanismen im Rahmen der vorzeitigen Wehentätigkeit und Frühgeburtlichkeit zum Zeitpunkt des Infektionsnachweises bereits irreversibel induziert sind und somit eine antibiotische Therapie diese Kaskaden nicht mehr unterdrücken kann. Wird eine Fehlbesiedlung bzw. beginnende genitale Infektion frühzeitig erkannt, so belegt mittlerweile eine stetig steigende Zahl von prospektiv randomisierten Stu-

## Prädiktion und Prävention der Frühgeburtlichkeit

YVES GARNIER, OSNABRÜCK

Trotz weltweiter Anstrengungen ist die Frühgeburtlichkeit nach wie vor eines der herausragenden Themen der Perinatalmedizin. In Deutschland erleiden jährlich etwa 7–9 % aller Schwangeren eine Frühgeburt. Diese Neugeborenen bilden den überwiegenden Anteil an der perinatalen Mortalitäts- und Morbiditätsstatistik. So sind zwei Drittel aller perinatal verstorbenen Kinder Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht von weniger als 1500 Gramm. Zu den schwerwiegenden Komplikationen der überlebenden Kinder zählen ausgedehnte Hirnblutungen und Schädigungen der weißen Hirnsubstanz mit nachfolgenden neurologischen Entwicklungsstörungen.

dien einen Nutzen der Antibiotika-Therapie. Die Hypothese der infektiologischen Genese eines Großteils der spontanen vorzeitigen Wehentätigkeit und Frühgeburtlichkeit wird somit unterstützt.

### Genetik der Frühgeburtlichkeit

In den letzten Jahren häufen sich die Hinweise, dass möglicherweise ein Teil der Frühgeburten durch eine genetische Prädisposition der Schwangeren verursacht sein könnte. Die folgenden Beobachtungen sind für diese Hypothese wesentlich: Frühgeborene Mütter weisen ein deutlich höheres Frühgeburtsrisiko auf. Der anamnestische Risikofaktor Frühgeburtlichkeit verdreifacht das Risiko für eine weitere Frühgeburt mit dem gleichen Partner. Bei Partnerwechsel reduziert sich das Risiko wieder um ein Drittel. Die Heredität der Frühgeburtlichkeit beträgt in Zwillingstudien 17–36 % und liegt somit um den Faktor 2–4 über der zu erwartenden spontanen Frühgeburtsrate.

In den letzten Jahren wurden Polymorphismen in Kandidatengenen untersucht, die an kritischen Schnittstellen in der Pathogenese der Frühgeburtlichkeit bedeutsam sein könnten. Von besonderem Interesse waren hierbei Genpolymorphismen, die die maternale Immunantwort in der



Priv.-Doz. Dr. Dr. Yves Garnier

Schwangerschaft regulieren und zu einer inadäquaten Immunantwort auf einen infektiologischen Stimulus führen (Abb.).

Proinflammatorische Zytokine, insbesondere TNF- $\alpha$  und IL-1 $\beta$  werden nach Kontakt mit mikrobiellen Stoffwechselprodukten durch immunkompetente Zellen, insbesondere Monozyten, freigesetzt und vermitteln die Inflammationsantwort des Wirtorganismus. Die Freisetzung von TNF durch Monozyten variiert individuell und steht unter genetischer Kontrolle. Mittlerweile sind mehrere funktionelle Polymorphismen der Promotorregion des TNF-Gens beschrieben. Der Polymorphismus an der Nukleotidstelle 308 wird als TNF2-Allel bezeichnet und geht mit einer inadäquat-gesteigerten TNF-Produktion auf einen Stimulus einher.

### Gen-Umwelt-Interaktion

Mittlerweile belegen zahlreiche Untersuchungen die Assoziation von TNF2-Allel und vorzeitigem Blasensprung. Interessant ist hierbei die deutliche Risikosteigerung bei nachweisbarer bakterieller Vaginose. *Macones* und Mitarbeiter zeigten bei TNF2-Allel-Trägern ein dreifach erhöhtes Frühgeburtsrisiko. Bei Nachweis einer bakteriellen Vaginose resultierte in dieser Patientengruppe sogar ein

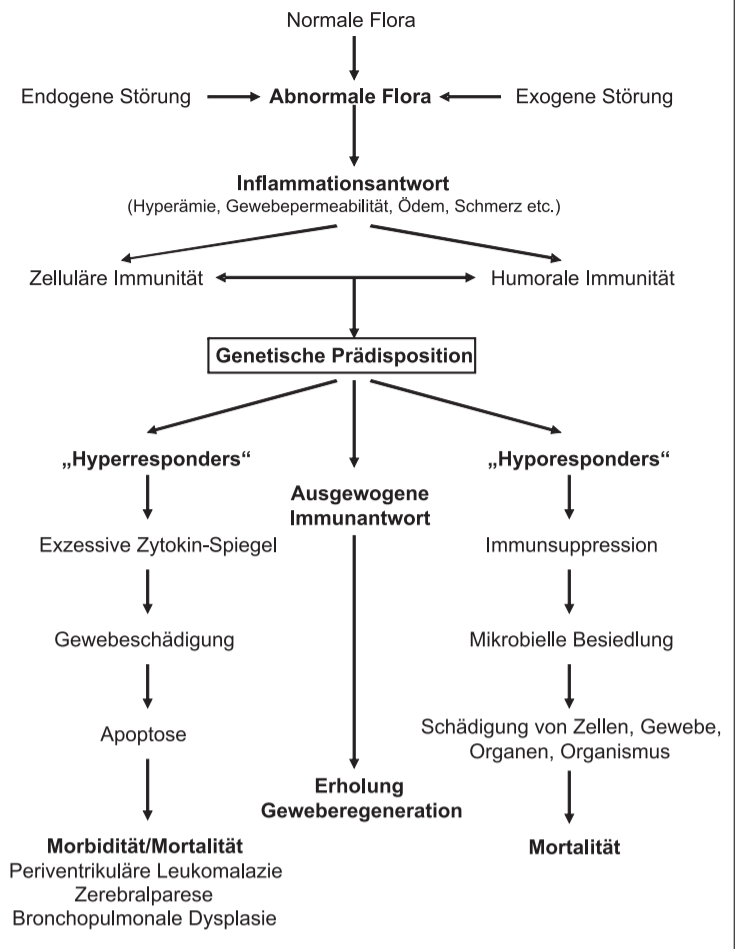


Abb.

6-fach erhöhtes Risiko für eine Frühgeburt.

Die vorgestellten Studien machen die zentrale Bedeutung von Infektionen und inadäquater Inflammationsantwort im Rahmen der Frühgeburtlichkeit deutlich. Die Untersuchungen zu Genpolymorphismen, die an kritischen Schaltstellen die Immunantwort vermitteln, stehen erst am Anfang. Dennoch wird aus dem vorhandenen Datenmaterial ersichtlich, dass diese genetischen Vorgaben entscheidend das Risiko für eine Frühgeburt modulieren. Weitere Studien könnten ein genetisches Muster diskriminieren, das es zukünftig erlaubt, Schwangere

mit inadäquater Inflammationsantwort rechtzeitig zu identifizieren, um gezielt diese selektionierten Patientinnen mit erhöhtem Frühgeburtsrisiko präventiven oder therapeutischen Konzepten zuzuführen.

**Korrespondenzadresse:**  
Priv.-Doz. Dr. Dr. Yves Garnier  
Klinikum Osnabrück GmbH  
Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
Akadem. Lehrkrankenhaus der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster  
Am Finkenhügel 1  
49076 Osnabrück  
yves.garnier@klinikum-os.de

### VERANSTALTUNGSHINWEIS

Samstag, 5. April 2008  
08.00–09.30 Uhr  
Raum Elbe

### Frühstücks-Symposium

## Aktuelle Aspekte der endokrinen Therapie des Mammakarzinoms

Vorsitz: Fritz Jänicke, Hamburg

### Programm:

**Welche neuen Studienergebnisse beeinflussen die adjuvante endokrine Therapie des Mammakarzinoms?**  
Jens Huober, St. Gallen

**Wie verhält sich die aktuelle endokrine Therapie im Bezug auf EAT und metastasierte Situation?**  
Peter Dall, Lüneburg

**Sind alle AI's im Bezug auf Verträglichkeit gleich?**  
Stefan Paepke, München

Mit freundlicher Unterstützung  
Novartis Pharma GmbH, 90429 Nürnberg



### ENDOMETRIUMKARZINOM:

## Wandel im operativen und adjuvanten Therapieansatz

GÜNTER EMONS, GÖTTINGEN

Vier große randomisierte Studien und eine Analyse der Cochrane Foundation haben gezeigt, dass eine perkutane Bestrahlung im Stadium I des Endometriumkarzinoms zwar die lokale Kontrolle deutlich verbessert, aber nicht das Überleben verlängert. Dies gilt auch für „high-risk“-Situationen wie ein G3-Karzinom im Stadium IC. In dieser Situation treten nach Hysterektomie, beidseitiger Adnexektomie und pelviner Teletherapie bei über 30 % der Patientinnen Fernmetastasen auf. Das 5-Jahres-Überleben liegt bei knapp 60 %. Dies ist für ein Karzinom im Stadium I ein unbefriedigendes Ergebnis. Das traditionelle Konzept berücksichtigt nicht, dass auch im Stadium I in relevantem Maße pelvine und paraaortale Lymphknotenmetastasen vorliegen (Stadium IC G3: 30–40 %!), die von der Strahlentherapie nicht ausreichend erfasst werden.

In den neuen deutschen S2K-Linien (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie, AWMF) wird deshalb bei G3-Tumoren im Stadium IA und B sowie bei IC-Tumoren die systematische pelvine und paraaortale Lymphonodektomie (LNE) empfohlen. Bei G1- und G2-Tumoren im Stadium IA und IB kann eine Lymphonodektomie durchgeführt werden, es kann aber auch darauf verzichtet werden.

Findet sich dann doch ein höheres Grading oder ein höheres Stadium, sollte die LNE nachgeholt werden. Schnellschnittuntersuchungen des Uterus (Infiltrationstiefe) werden wegen zu großer Unsicherheit nicht empfohlen. Auch die Schnellschnittuntersuchung der pelvinalen Lymphknoten ist nicht sinnvoll, da in relevantem Maße die paraaortalen Lymphknoten isoliert befallen sein können.

Bei serösen und klarzelligem Karzinomen sollten immer eine LNE und zusätzlich eine Omentektomie sowie multiple peritoneale Biopsien erfolgen. Im Stadium IIB (Infiltration des Zervixstromas) sollten die Parametrien mitreseziert werden. Liegt ein Stadium pT1 oder pT2 pN0 vor, kann auf eine adjuvante Teletherapie verzichtet werden. Bei entsprechendem Risiko (G3, Stadium IC, Stadium II) ist eine adjuvante Brachytherapie ausreichend. Lediglich bei den serösen bzw. klarzelligem Karzinomen wird noch eine adjuvante Teletherapie empfohlen.

Neue Studien haben gezeigt, dass die Kombination aus Teletherapie und Chemotherapie der reinen Strahlentherapie überlegen ist. Eine andere



Prof. Dr. Günter Emons

Studie hat bei Endometriumkarzinomem des Stadiums IC G3, II G3 und III eine vergleichbare Wirksamkeit von Strahlen- und Chemotherapie ergeben. Eine weitere große randomisierte Studie hat beim optimal operiertem Endometriumkarzinom des Stadiums III und IV eine Überlegenheit der adjuvanten Chemotherapie gegenüber der Strahlentherapie gezeigt. Deshalb ist in den neuen Leitlinien die adjuvante Chemotherapie (ggf. in Kombination mit einer Brachytherapie) als Alternative zur üblichen Teletherapie angeführt. Es besteht allerdings noch ein großer Studienbedarf zum differenzierten Einsatz der adjuvanten Chemo-, Brachy- und Teletherapie bei den verschiedenen Formen und Stadien des Endometriumkarzinoms.

Einzelheiten unter  
www.ago-online.org

**Korrespondenzadresse:**  
Prof. Dr. Günter Emons  
Georg-August-Universität Göttingen  
Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe  
Robert-Koch-Straße 40  
37075 Göttingen  
emons@med.uni-goettingen.de

Günstige Wirkungen der Hormontherapie (HT) auf klimakterische Symptome, das Urogenitalsystem, Knochenfrakturrisiko sowie die gesundheitspezifische Lebensqualität sind heute unumstritten. Andere Angriffspunkte wie kognitive Leistungen, mentale Störungen und Altersdemenz sind therapeutisch viel versprechend, wenn frühmenopausale, noch gesunde Frauen die Hormone anwenden. Die folgenden Ausführungen beschränken sich deshalb auf besonders umstrittene oder vernachlässigte Wirkungen der HT und mögen dazu dienen, die jeder Therapieform eigenen Vorzüge und Nachteile besser abwägen zu können.

#### Koronare Herzerkrankung

Lipidsenker wurden zur primären Prävention der koronaren Herzkrankheit (KHK) der Frau empfohlen. Solche Aussagen beruhen vor allem auf Analogieschlüssen aus Untersuchungen an Männern. Die populärsten Ergebnisse aus sechs randomisierten Untersuchungen an über 11.000 Frauen ergaben keine statistisch gesicherten Wirkungen auf das relative Erkrankungsrisiko allgemein, den Myokardinfarkt oder die Gesamt-Sterblichkeit an koronarer Herzerkrankung.

Im Gegensatz hierzu sprechen die Erfahrungen aus 23 randomisierten, kontrollierten Untersuchungen an fast 40.000 Frauen eine eindeutige Sprache; im Untersuchungszeitraum von über 190.000 Patientenjahren ergibt sich eine 32%ige Absenkung des KHK-Erkrankungsrisikos postmenopausaler Frauen, die zu Beginn der HT entweder unter 60 Jahre alt waren oder deren Menopause weniger als zehn Jahre zurücklag. Bei der Gesamtheit aller postmenopausalen Frauen war das KHK-Risiko unverändert, ebenso bei den über 60-Jährigen und über eine Dekade Postmenopausalen. Die Gesamt-Sterblichkeit ist in der jüngeren Altersgruppe um 39 % signifikant abgesenkt und blieb unverändert bei den Älteren. Eine reine Östrogenbehandlung (E) mit 0,625 mg konjugierter Östrogene hatte in der WHI (Women's Health Initiative) unter den Bedingungen primärer Prävention eine 34- bis 45%ige Absenkung des Gesamtspektrums der KHK für die jüngeren postmenopausalen Frauen zur Folge. Die WHI hat vor einer Woche über eine dreijährige Nachuntersuchungsperiode berichtet, nachdem bekanntlich die Östrogen- und Gestagen-Kombinationstherapie (EP) vorzeitig abgebrochen worden war. In dieser Postinterventionsphase vom Juni 2002 bis zum März 2005 ergaben sich für die im Durchschnitt 63-jährigen spätmenopausalen Frauen keine erhöhten KHK-Erkrankungs- oder -Sterblichkeitsrisiken.

Der Einsatz einer Hormontherapie zum Zeitpunkt oder innerhalb weniger Jahre nach der Menopause ist der Schlüssel für ihre volle kardioprotektive Wirkung. Auf der anderen Seite bergen lipidsenkende Behandlungen in ihrer fraglichen präventiven Wirkung auch Risiken hinsichtlich der Brustkrebsinzidenz, ähnlich wie sie für die hormonelle Kombinationstherapie in der WHI-Studie errechnet wurden (siehe unter Brustkrebs).

#### Schlaganfall

Die WEST (Women's Estrogen for Stroke Trial) ist die einzige bisher vorliegende randomisiert-kontrollierte Untersuchung zum primärtherapeutischen Effekt von Hormonen auf den Schlaganfall. Auch die HERS (Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study) und WHI haben den Schlaganfall als sekundäres Beobachtungsziel der Hormonbehandlung ausgewertet. Danach ist es von besonderem klinischem Interesse, Schlaganfall-Subtypen zu differenzieren. Unter den Bedingungen der primären Prävention hat die HT durchgehend eine Erhö-

#### GASTBEITRAG

## Postmenopausale Hormontherapie aus klinischer Sicht

HERMANN P. G. SCHNEIDER, MÜNSTER

**Aus Anlass des 56. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe 2006 hatte ich als Präsident der International Menopause Society im MedReport Stellung genommen zur Zukunft der Hormonersatztherapie. Gerne bin ich bereit, diese Ausführungen zu aktualisieren und der Norddeutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe anlässlich ihrer 124. Tagung über die sich nachhaltig entwickelnde internationale Praxis dieser für unser Fachgebiet so außerordentlich bedeutsamen präventivmedizinischen Aufgabe zu berichten. Dies kann hier nur in Kurzform geschehen und soll die gegenwärtig verfügbaren Medikationen und standardisierten Therapieformen in die Perspektive der ärztlichen Praxis übersetzen.**

hung des Risikos ischämischer Schlaganfälle zur Folge, während das hämorrhagische Schlaganfallrisiko abgesenkt wird. So war in der WHI-EP das ischämische Schlaganfallrisiko um 24 % erhöht, das des hämorrhagischen Insultes jedoch um 18 % abgesenkt. In der WHI-E waren die ischämischen Attacken um 55 % erhöht, die hämorrhagischen Ereignisse jedoch um 36 % abgesenkt. Dieses Muster kontrastiert mit der WHS (Women's Health Study) eruierten Aspirin-Nebenwirkung eines um 24 % verringertes ischämisches Schlaganfallrisiko und einer in gleicher Größenordnung erhöhten Häufigkeit von hämorrhagischen Insulten. Im Vergleich hierzu haben Statine eine Absenkung ischämischer Insulte um 22 % und einer um 66 % drastisch erhöhten Häufigkeit hämorrhagischer Attacken zur Folge (SPARCL-Studie, Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels). Obwohl hormonale und nicht-hormonale Behandlungen sich statistisch signifikant auf das Risiko der Schlaganfall-Subtypen auswirken, sind die absoluten Risikohäufungen oder -absenkungen eher von geringerer Größenordnung, insbesondere bei Frauen ohne präexistente kardiovaskuläre Grunderkrankung. Andere Medikationen wie Tamoxifen und Raloxifen haben der HRT vergleichbare Wirkungen auf das Schlaganfallrisiko.

**Venöse Thromboembolien**

Die venöse Thromboembolie (VTE) ist charakterisiert durch zwei klinische Folgezustände, die tiefe Venenthrombose (DVT) und pulmonale Embolien (PE). Die DVT sollte vor allem hinsichtlich ihrer Lokalisation am Unterschenkel oder an anderen Gefäßabschnitten differenziert werden. Unterschenkel-DVT sind klinisch benigne und werden generell nicht behandelt, da sie pathophysiologisch eher sehr selten eine PE zur Folge haben. Solche Differenzierungen sind in den bisherigen randomisierten Untersuchungen jedoch nicht vorgenommen worden.

Obwohl in der WHI-EP ein zweifach erhöhtes Risiko der VTE nachgewiesen wurde, war dieses Risiko in absoluten Zahlen eher geringfügig und mit dem anderer Medikationen vergleichbar. Das erhöhte absolute Risiko der VTE war mit zehn zusätzlichen Fällen auf 10.000 Frauenjahre am geringsten bei den unter 60-Jährigen im Vergleich zu 51 zusätzlichen Fällen bei über 60-Jährigen. Das erhöhte VTE-Risiko war im ersten Behandlungsjahr nach Randomisierung am stärksten ausgeprägt, blieb aber über den gesamten Behandlungszeitraum erhöht. In der WHI-E wurden nur vier zusätzliche Fälle in der jüngeren Altersgruppe im Vergleich zu 18 Fällen bei über 60-Jährigen gefunden.

Die kumulativen Daten des erhöhten VTE-Risikos in der WHI-EP können also nicht auf eine reine Östrogenbehandlung oder andere Formen



Prof. Dr. Hermann P. G. Schneider

der Östrogen-therapie (parenterale oder transdermale Applikation) übertragen werden. Eine Umgehung der ersten Leberpassage mit ihrem prokoagulatorischen Effekt lässt nach den bisher weniger umfangreichen Erfahrungen aber eine deutliche Risikoabsenkung erwarten. Für Tamoxifen und Raloxifen sind 1,4- bis 3-fache Erhöhungen des VTE-Risikos nachgewiesen.

#### Brustkrebs

Die Aussagen der WHI zur Brustkrebshäufung kontrastieren erheblich. Konjugierte Östrogene alleine senken das Brustkrebsrisiko ab, wohingegen der WHI-EP-Arm eine 24%ige Brustkrebshäufung errechnet, was neun zusätzlichen Fällen auf 10.000 pro Jahr entspricht. Die Gesamt-Sterblichkeit oder die Brustkrebs-spezifische Mortalität wurde durch die kombinierte Hormontherapie nicht beeinflusst. Eine jüngere Analyse hat unter Berücksichtigung etablierter Brustkrebsrisikofaktoren eine 20%ige Häufung ohne statistische Signifikanz errechnet. Das erhöhte Brustkrebsrisiko in der WHI-EP war auf postmenopausale Frauen beschränkt, die bereits vor Eintritt in die WHI-Studie mit Hormonen therapiert wurden. Der Nur-Östrogen-Behandlungsarm der WHI wies auf ein reduziertes Brustkrebsrisiko; diese Frauen waren jedoch höhergebärend und häufiger bilateral ovariectomiert sowie längerfristig hormonvorbehandelt. Eine frühere und häufigere Hormonbehandlung vor Studienteilnahme könnte Individuen mit präexistierenden Tumoren aus der Studie ausgeschlossen haben mit der Folge der beobachteten geringeren Inzidenz. Folgende Schlüsse sind erlaubt:

- Ein erhöhtes Brustkrebsrisiko in Verbindung mit HT wird nur bei schlanken Frauen beobachtet.
- Das relative Risiko an Brustkrebs lässt sich nur durch eine hormonelle Kombinationsbehandlung erhöhen. Zur Dauer der Behandlung fehlen zuverlässige Daten (e. g. Abbruch der WHI).
- Dieser HT-Effekt beschränkt sich auf Östrogen- und Progesteronrezeptor-positive, im Wesentlichen lobuläre Tumoren.

In einer sehr großen kalifornischen Kohortenanalyse führte eine über fünf Jahre anhaltende Östrogen-Gestagen-Therapie zu einer Häufung von Tumoren mit einem geringeren Grad und Stadium sowie von In-situ-Tumoren. Unsere gegenwärtige Kenntnis der Stammzell-Tumorbiologie belegt, dass hormonsensitive Brusttumoren durch das hormonelle Transkriptionssignal zum überwiegenden Wachstum von nicht-tumorigenen Progenitorzellen angeregt werden, was den eher benignen Verlauf erklärt.

Es bleibt also festzuhalten, dass die eher geringfügige Häufung von Brustkrebs unter kombinierter Hormonbehandlung den hormonellen Einfluss auf präexistente Tumoren widerspiegelt und dass diese hormonelle Kom-

binationsbehandlung zu höherer Differenzierung und früherem Nachweis präexistenter Tumoren führt mit dem Ergebnis eines günstigeren klinischen Verlaufes.

Die unter KHK erwähnte neue Postinterventionsstudie der WHI hat keinen Abfall der Brustkrebshäufigkeit nach Absetzen einer kombinierten HT beobachtet. Dies widerspricht der Interpretation eines 2003 bis 2004 in neun Regionen der USA (National Cancer Institute) beobachteten 7- bis 8%igen Abfalls der Brustkrebsrate als durch den Rückgang der HT (WHI-Folge) bedingt. In europäischen Ländern (z. B. England und Finnland) war diese Brustkrebsrückläufigkeit nach Absetzen der HT ohnehin nicht beobachtet worden.

Die also eher seltene hormonbedingte Häufung von Brustkrebs ist von Borderline-Signifikanz und sollte immer im Zusammenhang mit anderen brustkrebswirksamen Medikamenten gesehen werden. Die PROSPER-Studie (Prospective Study of Pravastatin in the Elderly Risk) untersuchte über drei Jahre randomisiert-kontrolliert den Einfluss von Pravastatin versus Placebo bei Männern und Frauen im Alter von 70 bis 82 Jahren und wies 52 zusätzliche Brustkrebsfälle auf 10.000 Personen pro Jahr einer Pravastatin-Behandlung nach. Der Effekt von Pravastatin auf die kardiovaskulären Ereignisse bei 3000 Frauen war null. In der CARE-Studie (Cholesterol and Recurrent Events) fanden sich zwölf zusätzliche Brustkrebsfälle nach Randomisierung von Pravastatin oder absolut gesehen 77 zusätzliche Fälle von Brustkrebs auf 10.000 Frauen pro Jahr. Eine Airforce-Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study, randomisiert gegen Lovastatin, errechnete 15 zusätzliche Brustkrebsfälle auf 10.000 Frauen pro Jahr. Auch die skandinavische Simvastatin Survival Study ergab fünf zusätzliche Brustkrebsfälle auf 10.000 Frauen pro Jahr. Ein LIPID-Trial (Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease) ergab keine Differenz hinsichtlich des Brustkrebsrisikos, die HPS-Studie zeigte eine Abnahme der Mammatumoren von zehn Fällen auf 10.000. Daraus muss geschlossen werden, dass dem WHI-EP-Risiko vergleichbare medikamentöse Effekte auf die Brustkrebshäufigkeit auch mit anderen Therapieformen gesehen werden, neben in den genannten Untersuchungen zu den Lipidsenkern gilt dies auch für Aspirin und SSRI. Bleibt die Frage, warum es sich in dem einen Fall um wesentlich weniger umfangreich untersuchte, aber unbestrittene Medikationen handelt und im anderen Falle um die Ergebnisse von Hormonstudien, die an Umfang und Dauer in der pharmazeutischen Literatur nicht übertroffen werden, aber einem für die Gesund-

heit postmenopausaler Frauen sehr schädlichen Glaubenskrieg ausgesetzt sind.

#### Diabetes mellitus Typ 2

Zum Abschluss sei auf einen außerordentlich unterschätzten Vorteil der postmenopausalen Hormontherapie verwiesen. Mehr als drei von vier Diabetikerinnen sterben an einer kardiovaskulären Erkrankung. Die Morbidität eines Diabetes mellitus ist bei Frauen höher als bei Männern. Das Lebenszeitrisko eines sich neu entwickelnden Diabetes liegt bei 50-jährigen kaukasischen Frauen bei 3000 Fällen auf 10.000 Frauen (30 %); bei Angehörigen der schwarzen oder hispanischen Rasse sogar bei 40 %. In der WHI-EP- und HERS-Studie ist eine Absenkung des Lebenszeitriskos einer Diabeteserkrankung für die hormonelle Kombinationstherapie um 630 bis 1050 Fälle auf 10.000 50-jährige Frauen festgestellt worden. Legen wir einmal diese amerikanischen Erfahrungen zugrunde, dann würden unter den fünfzig Millionen 50-jährigen Amerikanerinnen ungefähr zehn Millionen weniger Fälle von Diabetes mellitus diagnostiziert werden. Die WHI-EP und HERS errechnen unter vierzig Millionen Amerikanerinnen der Altersgruppe eine Absenkung der Neuerkrankungen an Typ-2-Diabetes um 2,52 bis 4,2 Millionen Fälle. Die Östrogen-therapie alleine ergibt entsprechend 1,44 Millionen weniger Diabetikerinnen bei 50-jährigen und älteren Frauen. Ähnliche gigantische Präventionseffekte sind unter anderen Medikationen bis heute nicht beobachtet worden.

#### Schlussbemerkung

Die HT umfasst ein breites Arsenal hormonaler Therapeutika und verschiedener Anwendungsformen mit potentiell unterschiedlichen Risiken und Vorzügen. Die ärztliche Beratung sollte Vorzüge und Nachteile in einfacher und gut verständlicher Form beschreiben; dies aber insbesondere unter Nennung absoluter Zahlen statt prozentualer Veränderungen. Auf diese Weise würde den betroffenen Frauen und ihrem behandelnden Arzt ermöglicht, eine auf optimaler Information beruhende Behandlungsentscheidung zu treffen. Solche Therapieentscheidungen sollten allgemeinen ärztlichen Grundsätzen folgend immer aus klarer Indikation heraus erfolgen. Die Grundlagen für eine höherwertige individualisierte Behandlung erweitern sich ständig.

#### Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Hermann P. G. Schneider  
Universitätsklinikum Münster  
Frauenklinik  
Von-Esmarch-Straße 56  
48149 Münster

#### BITTE VORMERKEN

16. bis 19. September 2008

### 57. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe

#### TAGUNGSORT:

CCH Congress Centrum Hamburg  
Am Dammtor/Marseiller Straße, 20355 Hamburg

#### KONGRESSPRÄSIDENT:

Prof. Dr. Walter Jonat  
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel  
Klinik für Gynäkologie & Geburtshilfe  
Michaelisstraße 16, 24105 Kiel

#### INFORMATIONEN/ANMELDUNG:

AAK GmbH  
Prinzenallee 3, 40549 Düsseldorf  
Tel.: 0211/9686-3770, Fax: 0211/9686-4770  
info@aaakongress.de

#### INTERNET:

www.dggg-kongress.de

In der Literatur findet sich eine Vielzahl von teils widersprüchlichen Studien zur Krebsinzidenz nach Ovulationsinduktion und ovarieller Stimulation. Eine vor kurzem publizierte, viel beachtete Literaturübersicht (Brinton et al. 2007) schlussfolgerte, dass möglicherweise eine Risikoerhöhung für eine Entstehung von Mamma-, Ovarial- oder Endometriumkarzinom durch ovarielle Stimulation bestehe.

Um eine durch ovarielle Stimulation verursachte Risikoerhöhung für Malignome zu untersuchen, wäre idealerweise ein Experiment im Sinne einer randomisierten Vergleichsstudie notwendig. Da eine solche Studie aus vielerlei offensichtlichen Gründen nicht durchführbar ist, muss auf Daten aus Beobachtungsstudien zurückgegriffen werden.

#### Welche Einflussgrößen können die Aussage verzerren?

Beobachtungsstudien zur Assoziation zwischen Stimulation und Karzinomentstehung können grundsätzlich einen Zusammenhang oder keinen Zusammenhang finden. Ein Zusammenhang kann allerdings artifiziell, d. h. durch eine Vielzahl von Zufällen oder auch durch eine systematische Verzerrung („Bias“), welche sich im Studiendesign begründet, verursacht sein. Ein Zusammenhang kann aber auch tatsächlich bestehen. Trotzdem implizieren Zusammenhänge nicht automatisch Kausalität, da das untersuchte Phänomen (Risikoerhöhung für ein Karzinom) mit mehreren Bedingungen gleichzeitig zusammenhängen kann (Konfundierung).

Beobachtungsstudien zur Krebsinzidenz nach ovarieller Stimulation sind

## Fertilitätsbehandlung und Karzinomrisiko

KLAUS DIEDRICH UND GEORG GRIESINGER, LÜBECK

besonders anfällig für systematische Ergebnisverzerrungen und Konfundierung:

Im Falle einer retrospektiven Studie stehen häufig nur die Angaben der Patientin zu Dauer und Art der Ovarstimulation zur Verfügung. Wenn Angaben der Patientin eine wichtige Informationsquelle in einer Studie darstellen, so ist zu beachten, dass sich eher Patientinnen mit Malignom an eine vorausgegangene Therapie mit Gonadotropinen oder Clomifen erinnern würden, als jene Patientinnen, die kein Malignom entwickelten („recall bias“). Ein derartiger Effekt könnte eine Risikoüberschätzung bedingen.

Gonadotropine werden erst seit Mitte der 80er Jahre des vergangenen Jahrhunderts in großem Umfang und in hoher Dosis bei vorwiegend jungen Patientinnen zur ovariellen Stimulation zur IVF eingesetzt, so dass der Zeitraum der Nachbeobachtung erst relativ kurz ist, und die Mehrzahl der exponierten Personen noch nicht das Alter erreicht hat, in welchem sich eine Risikoerhöhung für eine Malignomkrankung anzunehmender Weise deutlicher abzeichnen würde. Letzteres könnte zu einer Unterschätzung eines möglichen Risikos führen.

Da Karzinomkrankungen, wie beispielsweise das Ovarialkarzinom, eine geringe natürliche Inzidenz aufweisen, sind sehr große Fallzahlen notwendig, um Inzidenzen präzise abschätzen zu können, und um Studien gegen falsch positive und falsch negative Ergebnisse abzusichern. Auch

ist es notwendig, das ermittelte Risiko für ein Malignom nach weiteren bekannten Risikofaktoren zu adjustieren. Da im Zentrum der Diskussion das Ovarial-, Endometrium- und Mammakarzinom stehen, sind Einflussgrößen wie Alter bei Menarche, Regelmäßigkeit des Zyklus, Parität, Verwendung oraler Kontrazeption, Verwendung von Hormonersatztherapie, Nikotin-, Alkohol- und Drogenabusus, sozioökonomischer Status u. a. zu erfassen, und eine Adjustierung des Risikos nach diesen Einflussfaktoren vorzunehmen. Auch hier gilt, dass häufig nur die Angaben der Patientin zu diesen Einflussgrößen zur Verfügung stehen.

Mit der zunehmenden Zahl an Publikationen zur Krebsinzidenz nach ovarieller Stimulation könnte es schließlich sein, dass Patientinnen nach ovarieller Stimulation häufiger Screening-Untersuchungen unterzogen werden und so in Registerstudien Malignome früher und häufiger aufscheinen.

#### Vom Zusammenhang zur Kausalität

Bei Kenntnis dieser großen Zahl an Einflussgrößen, die eine Risikoschätzung für ein Malignom nach ovarieller Stimulation in Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien verzerren könnten, ist schließlich auch die Frage zu überlegen, welche Aspekte von Zusammenhängen zu beachten sind, bevor diese im Sinne eines Kausalzusammenhangs interpretiert werden?

An erster Stelle ist hier die Stärke eines Zusammenhangs zu beachten (und nicht die statistische Signifikanz). Je höher ein relatives Risiko oder eine „odds ratio“, desto wahrscheinlicher liegt ein Kausalzusammenhang vor. Beobachtungen eines Zusammenhangs sollten darüber hinaus konsistent sein, d. h. aus verschiedenen ähnlichen Studien sollten ähnliche Folgerungen ableitbar sein.

Zwei Studien zum Ovarialkarzinom (Rossing et al. 1994, Whittemore et al. 1992), die in der Arbeit von L. Brinton (2007) zitiert werden, zeigten eine in diesem Zusammenhang eher moderat zu bezeichnende Risikoerhöhung durch Clomifen mit einer OR von 2,8 (95 % Konfidenzintervall: 1,3–6,1), bzw. 2,3 (95 % KI: 0,5–11,4). Konsistent war die Beobachtung einer möglichen Risikoerhöhung jedoch nicht. Ness et al. (2002) und Brinton et al. (2004) konnten eine Risikoerhöhung nicht bestätigen. Ebenso konnte kein Zusammenhang zwischen



Prof. Dr. Klaus Diedrich

IVF-Behandlung (Gonadotropinverabreichung) und Ovarialkarzinom gezeigt werden (Venn et al. 1999; Klip et al. 2002).

Ähnlich ist die Situation beim Mammakarzinom: Burkman et al. (2003), Brinton et al. (2004), Lerner-Geva et al. (2006) zeigten eine Risikoerhöhung für Brustkrebs (in der Größenordnung von ~ RR 1,4–3,8) bei Patientinnen, die länger dauernd mit Clomifen oder Gonadotropinen behandelt wurden. Gauthier et al. (2004) und Venn et al. (1999) konnten einen derartigen Zusammenhang nicht bestätigen. Rossing et al. (1996) berichtet gar eine (nicht signifikante) Risikoreduktion für Brustkrebs nach Clomifenbehandlung.

Des Weiteren sollte ein Zusammenhang spezifisch sein, um Kausalität zu implizieren. In Anbetracht der multifaktoriellen, aber letztlich unbekannteren Ätiologie von Karzinomkrankungen, ist der Nachweis einer Spezifität einer möglichen Karzinomursache in epidemiologischen Untersuchungen generell nur schwer zu erbringen (man erinnere die lang dauernde Kontroverse darüber, ob Zigarettenrauch Lungenkrebs verursacht oder nicht).

Da in biologischen Systemen häufig quantitative Beziehungen bestehen (je – desto), können graduelle Ausprägungen eines Zusammenhangs einen wichtigen Hinweis darstellen (Beispiel: Besteht ein Zusammenhang zwischen Dauer und Ausmaß einer Ovarstimulation und dem Karzinomrisiko?). Auch hierzu ist aus den vorliegenden Studien zu Mamma- und Ovarialkarzinom kein einheitliches Bild ableitbar.

Natürgemäß sollte eine Kausalität biologisch plausibel sein. Im Regelfall ist aber eine Vielzahl von plausiblen Spekulationen darüber möglich, wie sich ein konkretes Studienergebnis begründen könnte. Als Beispiel: Wenn sich eine Risikoreduktion für Brustkrebs nach Clomifenstimulation zeigt, wird spekuliert, dass Clomifen als strukturverwandte Substanz zu Tamoxifen (SERM) Brustgewebe durch lang dauernde Östrogenrezeptorblockade schützt (Rossing et al. 1996; Terry et al. 2006). Findet sich hingegen eine Risikoerhöhung nach Clomifenanwendung, wird spekuliert, dass Clomifen partielle Östrogenwirkung zeigt, und mit der Stimulation höhere Serumöstradiolwerte verbunden sind (Lerner-Geva et al. 2006), was die Risikoerhöhung begründen könnte.

#### Kohärenz als Hinweis auf Kausalzusammenhang

Das Vorliegen von Kohärenz kann ebenso ein wichtiger Hinweis auf einen Kausalzusammenhang sein. Welche Kohärenzphänomene wären zu erwarten? Angesichts der Tatsache, dass Verschreibungen von Clomifen und Gonadotropinen in den letzten 20 Jahren um ein Vielfaches zugenommen haben, wäre zu erwarten, dass die Inzidenz bestimmter Karzinome mit zeitlicher Latenz deutlich ansteigt. Eine derartige Beobachtung ist den Autoren dieser Zeilen allerdings nicht bekannt.

Für oder gegen einen Kausalzusammenhang kann schließlich das Vorliegen eines experimentellen Modells (Tiermodell oder Zellkultur) sprechen. Nach Kenntnis des Autors ist bisher kein Experiment publiziert worden, dass eine Risikoerhöhung für Krebserkrankungen durch ovarielle Stimulation beweist.

#### Zusammenfassung

Zusammenfassend ist zu sagen, dass bei Sichtung der vorhandenen Studien und Anwendung von Kriterien der epidemiologischen Empirie, ein klinisch relevanter Kausalzusammenhang zwischen Ovarstimulation und Krebsrisiko bisher nicht überzeugend dargestellt werden konnte – bzw. eine abschließende Beurteilung aufgrund fehlender Daten und Studien nicht möglich ist.

Es sei schließlich kurz erwähnt, dass zu einer ausgewogenen Bewertung der ovariellen Stimulation eine Abwägung der (bisher beschriebenen, möglicherweise existierenden) Risiken mit den vielfältigen Benefizien, die sich aus Schwangerschaft, Stillzeit, Mutterschaft und Familiengründung ergeben, erfolgen sollte.

#### Korrespondenzadressen:

Prof. Dr. Klaus Diedrich  
Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein  
Campus Lübeck  
Ratzeburger Allee 160  
23538 Lübeck  
klaus.diedrich@uk-sh.de

Priv.-Doz. Dr. M. Sc. Georg Griesinger  
UKL Universitäres Kinderwunschzentrum  
Lübeck  
Zentrum für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein  
Medizinisches Versorgungszentrum  
Ambulanzzentrum des UK-SH GmbH  
Ratzeburger Allee 160  
23562 Lübeck  
kinderwunsch@uk-sh.de

#### BITTE VORMERKEN

11. bis 14. September 2008

### 104. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V.

#### TAGUNGSORT:

Ludwig-Maximilians-Universität München

#### LEITUNG:

Prof. Dr. Dietrich Reinhardt  
Klinikum der Universität München  
Dr.-von-Haunersches-Kinderspital  
Lindwurmstraße 4, 80337 München  
dietrich.reinhardt@med.uni-muenchen.de

#### GESAMTORGANISATION:

INTERPLAN Congress  
Meeting & Event Management AG  
Albert-Rosshaupter-Straße 65, 81369 München  
dgkj2008@interplan.de

#### INTERNET:

www.dgkj.de

GE Healthcare übernimmt Image Diagnost International

## GE Healthcare erweitert damit Angebot in der Brustkrebsfrüherkennung

GE Healthcare, ein Geschäftsbereich der General Electric Company (NYSE:GE), gab im Februar 2008 die Übernahme der Image Diagnost International GmbH, Lieferant von Systemen zur Befundung und Verteilung von digitalen Bilddokumenten in der Mamma-Diagnostik, bekannt. Durch den Zusammenschluss von Image Diagnost und GE Healthcare erweitert GE seine Kapazitäten in der Brustkrebsfrüherkennung. Damit steht Ärzten und Mammographie-Screeningzentren zukünftig das umfassendste, derzeit am Markt erhältliche Angebot an Systemen zur Verfügung.

Image Diagnost entwickelt integrierte Softwarelösungen für einen optimierten Mammographie-Workflow und die Bildverarbeitung. Digitale Mammographie, 1999 erstmals von GE Healthcare kommerzialisiert, bringt signifikante Vorteile für die Brustkrebsdiagnose mit sich. Zu ihnen gehören z. B. höhere Krebskennungs-raten für Frauen mit dichtem Brust-

gewebe und eine hohe Benutzerfreundlichkeit. Die Zahl der Krankenhäuser, Praxen und Screeningzentren, in denen die digitale Mammographie eingesetzt wird, steigt und so besteht eine große und wachsende Nachfrage nach integrierten Softwarelösungen, die Reporting, Speicherung, gemeinsame Nutzung und Übermittlung von Mammographiedaten ermöglichen.

Image Diagnost hat eine Reihe an einzigartigen Softwarelösungen entwickelt, die speziell auf die Bedürfnisse dieses wachsenden Marktsegments zugeschnitten sind.

David Caumartin, General Manager des Bereichs Mammographie bei GE Healthcare dazu: „Image Diagnost und GE Healthcare haben eine gemeinsame Vision, wie die Einführung der digitalen Mammographie bestmöglich beschleunigt und die Vorzüge der neuen Technologie für die Diagnose und Erkennung von Brustkrebs genutzt werden können. Image Diagnost kann auf überzeugende Erfolge bei der Entwicklung kundenorientierter Innovationen verweisen. Untermuert werden diese von der schnellen und verbreiteten Akzeptanz der Produkte in führenden Kranken-



David Caumartin

häusern und Brustkrebs-Screeningzentren in Europa.“

GE Healthcare plant, den Image Diagnost-Standort in München in ein Center of Excellence für Software zur Brustkrebsfrüherkennung zu entwickeln. Dazu Caumartin: „Die Kombination der Fertigkeiten von GE Healthcare im Bereich der Entwick-

klung bildgebender Ausrüstungen mit den Kompetenzen des Image Diagnost International-Teams ermöglichen signifikante Fortschritte. Krankenhäuser auf der ganzen Welt werden die Möglichkeit bekommen, das volle Potenzial der digitalen Mammographie auszuschöpfen. Der Ausbau der Kompetenzen von GE Healthcare in diesem Bereich unterstützt die Zielsetzung des „Early Health“-Modells: die Entwicklung von Technologien und Verfahren, mit denen wir Ärzte

dabei unterstützen, Krankheiten früher zu diagnostizieren und zu behandeln.“

Das im Jahr 2005 gegründete Unternehmen Image Diagnost kann mit über 150 installierten Software-Suiten in Deutschland ein rasches Wachstum vorweisen. Für die Image Diagnost MammoWorkstation™ wurde die Zulassung durch die amerikanische FDA (Food and Drug Administration) beantragt.

Image Diagnost-Gründer Dr. Wilfried Schneider zur Übernahme: „Wir freuen uns sehr, Teil von GE Healthcare zu sein. Durch Größe und Ressourcen von GE Healthcare werden wir unsere Entwicklungsprogramme beschleunigen und unsere Produkte einer wesentlich größeren Anzahl von Kunden anbieten können. Der Zusammenschluss der beiden Unternehmen wird Krankenhäusern, Screeningzentren und der Frauenheilkunde weltweit erhebliche Vorteile bringen.“

**INFO PROGRAMMÜBERSICHT INFO PROGRAMMÜBERSICHT INFO PROGRAMMÜBERSICHT INFO PROGRAMMÜBERSICHT INFO PROGRAMMÜBERSICHT INFO**

**Freitag, 4. April 2008**

08.00–09.30 Uhr  
Albert-Schäfer-Saal  
**Forum des niedergelassenen Frauenarztes  
Entwicklung des Fachs: Risiko oder Chance?**

Vorsitz:  
Wolfgang Cremer, Hamburg  
Christian Albring, Hannover

- Krebsvorsorge – wo geht es hin?  
Friederike Gieseking, Hamburg  
Peter Schomann, Lüneburg
- HRT – gibt es eine individualisierte Substitution?  
Bernd Hinney, Göttingen
- Status des Brustkrebs-Screenings – aus Sicht der Gynäkologie  
Hans-Heino Hille, Hamburg  
Bernhard-Joachim Hackelöer, Hamburg
- Status des Brustkrebs-Screenings – aus Sicht der Radiologie  
René Rückner, Hamburg
- Statements und Round-Table mit Einbeziehung des Auditoriums

09.30–10.00 Uhr  
Albert-Schäfer-Saal  
**Begrüßung und Eröffnung**

Fritz Jänicke, Hamburg  
1. Vorsitzender der NGGG  
Walter Jonat, Kiel  
Präsident der DGGG  
Wolfgang Cremer, Hamburg  
Landesvorsitzender Berufsverband der Frauenärzte e. V.  
Elbphilharmonie – ein neues Wahrzeichen für Hamburg  
Staatsrat a. D. Hartmut Wegener, Hamburg

08.00–11.30 Uhr  
Klinik und Poliklinik für Gynäkologie  
Hamburg-Eppendorf, Haupteingang EG, Seminarraum

**Kurs 1  
Fetale Überwachung und Praxis der CTG-Interpretation**  
Werner Diehl, Hamburg  
Johanna Höink, Neumünster

10.00–10.30 Uhr  
**Pause und Besuch der  
Industrieausstellung**

10.30–12.00 Uhr  
Albert-Schäfer-Saal  
**Freie Vorträge  
Leuchtfener des Nordens**  
Vorsitz:  
Fritz Jänicke, Hamburg  
Martin Carstensen, Hamburg  
Günter Emons, Göttingen

10.30–12.00 Uhr  
Raum Elbe  
**Kurs 2  
Kolposkopiekurs: Differenzialkolposkopie für Praxis und Dysplasie-Sprechstunde**  
Peter Schomann, Lüneburg  
Friederike Gieseking, Hamburg

10.30–12.00 Uhr  
Merkur-Zimmer  
**Kurs 3  
Beckenboden- und urogynäkologische Sprechstunde**  
Markus Grebe, Hamburg  
Carl-Rüdiger Deichmann, Hamburg

10.30–12.00 Uhr  
Hanse-Zimmer  
**Kurs 4  
Mamma-Sprechstunde:  
Ablauforganisation und Diagnostik**  
René Rückner, Hamburg  
Dorothea Fischer, Lübeck

12.00–13.00 Uhr  
**Mittagspause und offizielle Eröffnung  
der Industrieausstellung**

13.00–14.30 Uhr  
Merkur-Zimmer  
**Lunch-Symposium  
Innovationen in der Therapie des  
Mammakarzinoms**  
Vorsitz: Björn W. Lisboa, Hamburg

13.00–14.00 Uhr  
Börsensäle  
**Posterbegehungen  
mit Mittagsimbiss**

14.35–16.35 Uhr  
Albert-Schäfer-Saal  
**Onkologie der Mamma**

Vorsitz:  
Walter Jonat, Kiel  
Bernd Gerber, Rostock

- Erweiterte Indikation zur MRT – Vorteile und Gefahren  
Ingrid Schreer, Kiel
- Strahlentherapie und Tamoxifen bei DCIS – immer alles?  
Nicolai Maass, Kiel
- Mammakarzinom der jungen Frau: Systemtherapie und Kinderwunsch  
Björn W. Lisboa, Hamburg
- Intramammäre Bestrahlung – was ist Evidenz-basiert?  
György Kovács, Kiel
- Neue „targeted“ Therapien – neue Nebenwirkungen: Herausforderungen für Gynäkologen  
Volkmar Müller, Hamburg
- Adjuvante Chemotherapie postmenopausal – wer, was und bis zu welchem Alter?  
Jörn Hilfrich, Hannover

16.35–17.00 Uhr  
**Pause und Besuch der  
Industrieausstellung**

17.00–18.30 Uhr  
Albert-Schäfer-Saal  
**Endokrinologie/Reproduktionsmedizin**

Vorsitz:  
Klaus Diedrich, Lübeck  
Wilhelm Braendle, Hamburg

- Fertiliätsbehandlung und Karzinomrisiko  
Klaus Diedrich, Lübeck
- Das metabolische Syndrom – Konsequenzen für den Frauenarzt  
Kai J. Bühling, Hamburg
- Das metabolische Syndrom – Konsequenzen für Zweiterkrankungen  
Eberhard Winder, Hamburg
- Behandlung klimakterischer Beschwerden nach Mammakarzinom  
Toralf Reimer, Rostock
- Die Rolle der Androgene in Prä- und Postmenopause  
Katrin Schaudig, Hamburg

17.00 – 18.00 Uhr  
Börsensäle  
**Posterbegehungen  
bei Wine & Cheese**

19.30 Uhr  
Historischer Speicherboden  
Kehrwieder 2–3, 20457 Hamburg  
**Festabend**  
Begrüßung  
Fritz Jänicke, Hamburg  
limitierte Teilnehmerzahl – Anmeldung während der Tagung nur noch bei Verfügbarkeit möglich. Kostenbeitrag: EUR 45,- pro Person

**Samstag, 5. April 2008**

08.00–09.30 Uhr  
Merkur-Zimmer  
**Frühstücks-Symposium  
Tyrosinkinase-Inhibitoren in der  
Behandlung des Mammakarzinoms:  
Stand und Ausblick**  
Vorsitz: Klaus Diedrich, Lübeck

08.00–09.30 Uhr  
Raum Elbe  
**Frühstücks-Symposium  
Aktuelle Aspekte der endokrinen  
Therapie des Mammakarzinoms**  
Vorsitz: Fritz Jänicke, Hamburg

08.00–09.30 Uhr  
Hamburg-Zimmer  
**Kurs 5  
Mamma-Sonographie**  
Bernhard-Joachim Hackelöer, Hamburg  
Hans-Heino Hille, Hamburg  
Monika Vetter, Hamburg

08.00–09.30 Uhr  
Hanse-Zimmer  
**Kurs 6  
Rationelle Hormondiagnostik**  
Katrin Schaudig, Hamburg  
Kai J. Bühling, Hamburg

09.30–10.00 Uhr  
**Pause und Besuch der  
Industrieausstellung**

10.00–11.30 Uhr  
Albert-Schäfer-Saal  
**Gynäkologische Onkologie**

Vorsitz:  
Fritz Jänicke, Hamburg  
Günter Emons, Göttingen

- Aktuelle operative Strategien beim Zervixkarzinom  
Peter Hillemanns, Hannover
- Endometriumkarzinom – Wandel im operativen und adjuvanten Therapieansatz  
Günter Emons, Göttingen
- Rekonstruktive Operationen beim Vulvakarzinom  
Jörg Schwarz, Hamburg
- Innovative Therapieansätze beim Ovarialkarzinom  
Jacobus Pfisterer, Kiel
- Therapieempfehlungen bei seltenen gynäkologischen Malignomen  
Günter Köhler, Greifswald

10.00–11.30 Uhr  
Raum Elbe  
**Hebammentätigkeit und Forschung**  
Vorsitz:  
Mechtild M. Groß, Hannover

11.30–12.30 Uhr  
**Mittagspause – Besuch der  
Industrieausstellung**

11.30–12.00 Uhr  
Albert-Schäfer-Saal  
**Mitgliederversammlung der NGGG**

12.30–14.00 Uhr  
Raum Elbe  
**Lunch-Symposium  
Mammakarzinom 2008: Therapeutische  
Möglichkeiten und Herausforderungen in  
der Praxis**  
Vorsitz: Fritz Jänicke, Hamburg

12.30–14.00 Uhr  
Merkur-Zimmer  
**Lunch-Symposium  
HPV-Impfung: Breite Wirksamkeit –  
früher Nutzen – Vorsprung durch  
tetraivalentes Design**  
Vorsitz: Magnus von Knebel-Döberitz, Heidelberg

14.00–14.45 Uhr  
**Pause und Besuch der  
Industrieausstellung**

14.45–16.45 Uhr  
Albert-Schäfer-Saal  
**Geburtshilfe/Pränatalmedizin**

Vorsitz:  
Kurt Hecher, Hamburg  
Marek Zygmunt, Greifswald

- HAPO-Studie – Screening auf Diabetes – ja oder nein?  
Thierry Somville, Hamburg
- Management des großen Kindes  
Martin Carstensen, Hamburg
- Fetale Programmierung  
Matthias Schwab, Jena
- Management des (zu) kleinen Kindes  
Jan Weichert, Lübeck
- STAN – Einzug in die Routine – geht es noch ohne?  
Werner Diehl, Hamburg
- Prädiktion und Prävention von Frühgeburtlichkeit  
Yves Garnier, Osnabrück

16.50–18.15 Uhr  
Albert-Schäfer-Saal  
**Urogynäkologie/Beckenbodenchirurgie**

Vorsitz:  
Eckhard Petri, Schwerin  
Markus Grebe, Hamburg

- Lateraldefekt und Vaginaldeszenus  
Pro Netzverfahren  
Alexander Strauss, Kiel  
Pro klassische Operation  
Thomas Noesselt, Hameln
- Management des Scheidenstumpfdeszenus  
Pro abdominal  
Peter Scheidel, Hamburg  
Pro vaginal  
Eckhard Petri, Schwerin
- Lebensqualität nach Beckenbodenoperationen  
Markus Grebe, Hamburg

18.15–18.30 Uhr  
Albert-Schäfer-Saal  
**Schlussitzung mit Preisverleihungen**

Vorsitz:  
Fritz Jänicke, Hamburg  
Karl-Werner Schweppe, Westerstede

- Preisverleihung für die Leuchtfener und die besten Poster  
Björn W. Lisboa, Hamburg  
Karl-Werner Schweppe, Westerstede
- Einladung zur 125. Tagung  
Martin Carstensen, Hamburg
- Schlussworte  
Fritz Jänicke, Hamburg



# Brustkrebskommunikationspreis 2008

Im Februar 2008 wurden auf dem Krebsaktionstag im Rahmen des 28. Deutschen Krebskongresses in Berlin die Preisträger des diesjährigen Brustkrebskommunikationspreises bekannt gegeben.

Die Deutsche Krebsgesellschaft e. V. zeichnete zusammen mit der Deutschen Gesellschaft für Senologie e. V. die beiden Gewinner aus, die von einer unabhängigen Jury im Vorfeld für ihre

kreativen und nachhaltigen Ansätze zur Auseinandersetzung mit dem Thema Brustkrebs ausgewählt wurden.

Der Brustkrebskommunikationspreis 2008 ging dabei an das Brustkrebsmagazin „Mamma Mia!“ aus Walldorf und an die Krebsgesellschaft Nordrhein-Westfalen e. V., stellvertretend für alle Träger der Kampagne „Sicher fühlen“ zur Brustkrebsfrüher-

kennung und Selbstuntersuchung der Brust.

Jede zehnte Frau in Deutschland und anderen westlichen Ländern erkrankt an Brustkrebs, dem häufigsten Krebs bei Frauen. Geschätzt wird, dass jährlich in Deutschland insgesamt rund 57.230 Frauen neu an Brustkrebs erkranken. Die Ursachen von Brustkrebs werden intensiv erforscht, um neue Wege in der Prävention sowie bei

der Diagnose und Behandlung der Krankheit zu beschreiben. Brustkrebs ist heilbar, wenn er früh genug erkannt wird.

Von besonderer Bedeutung in diesem Kampf gegen den Krebs und für eine Bewältigung des Lebens mit Krebs sind seit vielen Jahren die Mitglieder von Patienteninitiativen und Selbsthilfegruppen. Ohne Sie ist eine effiziente Arbeit im Bereich Krebs heute kaum noch vorstellbar. Mit der Preis-Auszeichnung soll insbesondere die engagierte Arbeit der Selbsthilfegruppen bei der Öffentlichkeitsarbeit zum

Thema Brustkrebs gewürdigt, kreative Lösungsansätze einem breiteren Publikum vorgestellt und neue Ansatzpunkte für eigenes Engagement in der Zukunft identifiziert werden.

Der Brustkrebs-Kommunikationspreis wurde im Rahmen der Brustkrebsaktion 2008 vergeben und von AVON Cosmetics, Pfizer Pharma, der DAK – Unternehmen Leben, Roche Pharma und Novartis Deutschland gefördert. Der Preis ist mit insgesamt 15.000 Euro dotiert.

Quelle: Deutschen Krebsgesellschaft e. V.

## Anti-Angiogenese – die Chance auf Leben.



### Avastin® first-line beim metastasierten Mammakarzinom

- verdoppelt das progressionsfreie Überleben auf bisher unerreichte 12 Monate\*
- verdoppelt die Ansprechrate auf 50%\*
- bis zum Progress therapiert, bedeutet maximale Wirksamkeit\*\*



Dieser Preis für herausragende, innovative Arzneimittel ging 2007 an Avastin®.

\* Miller K et al., Paclitaxel plus Bevacizumab versus Paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 357 (26): 2666–76.

\*\* Mancuso et al., *J Clin Invest* 2006.



[www.avastin.de](http://www.avastin.de)

Zur First-Line-Therapie des metastasierten Mammakarzinoms zugelassen!

**Avastin® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Wirkstoff:** Bevacizumab, ein rekombinanter humanisierter monoklonaler Antikörper. **Zusammensetzung:** Jede Durchstechflasche Bevacizumab 25 mg/ml enthält 100 mg Bevacizumab in 4 ml bzw. 400 mg in 16 ml. Sonstige Bestandteile: e-, c-Fehalose 2 H<sub>2</sub>O, Natriumphosphat, Polysorbit 20, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** In Kombination mit Fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem Kolon- oder Rektumkarzinom. In Kombination mit Paclitaxel zur First-Line-Behandlung von Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom. In Kombination mit einer Platin-haltigen Chemotherapie zur First-Line-Behandlung von Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, metastasiertem oder rezidivierendem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom, außer bei vorwiegender Plattenepithel-Histologie. In Kombination mit Interferon alfa-2a zur First-Line-Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem und/oder metastasiertem Nierenzellkarzinom. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den arzneilich wirksamen Bestandteil, einen der sonstigen Bestandteile, CHO-Zellprodukte oder andere rekombinante humane oder humanisierte Antikörper, Schwangerschaft, Patienten mit unbehandelten ZNS-Metastasen. **Nebenwirkungen:** Zu den häufigen Nebenwirkungen, die am schwerwiegendsten waren, zählen Magen-Darm-Perforationen, Blutungen, arterielle Thromboembolien und Lungenembolien. Sehr häufige schwere Nebenwirkungen: Hypertonie, Wundheilungsstörungen, Taubheitsgefühl oder Kribbeln in den Händen oder Füßen, Leukopenie, Thrombozytopenie, Fatigue, Übelkeit und Erbrechen. Häufige schwere Nebenwirkungen: Anämie, tumorassoziierte Blutungen, Asthenie, Bauchschmerzen, trockener Mund zusammen mit Durstgefühl, vermindertes oder dunkel gefärbter Urin, Diarrhöe, Schmerzen, Venenthrombosen, verlängerte Prothrombinzeit, Sepsis, Abszess, Harnwegsinfektion, zerebrale Ischämie oder Schlaganfall, Schlafattacken oder Ohnmacht, Nasenbluten, dekompensierte Herzinsuffizienz, Tachykardie, Ileus, Dyspnoe, Hypoxie. Seltene schwere Nebenwirkungen: epileptische Anfälle, Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Änderungen des Sehvermögens oder ösophago-tracheale Fisteln. Sehr häufige nicht schwerwiegende Nebenwirkungen: Hypertonie, Schmerzen, Asthenie, Verstopfung, Rektalblutungen, Stomatitis, Anorexie, Proteinurie, Nasenbluten, Fieber, Kopfschmerzen. Häufige nicht schwerwiegende Nebenwirkungen: Dyspnoe, Nasenbluten, Rhinitis, trockene Haut, exfoliative Dermatitis, Hautverfärbung, verändertes Geschmackempfinden, Augenerkrankung. **Dosierung:** Metastasiertes Kolon- oder Rektumkarzinom: 5 mg/kg oder 10 mg/kg KG einmal alle 2 Wochen oder 75 mg/kg oder 15 mg/kg KG einmal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion bis zum Progress. Metastasiertes Mammakarzinom: 10 mg/kg KG einmal alle 14 Tage oder 15 mg/kg KG einmal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion bis zum Progress. Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom: 75 mg/kg oder 15 mg/kg KG einmal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 6 Zyklen zusätzlich zu einer Platin-haltigen Chemotherapie und in der Folge als Monotherapie bis zum Progress. Metastasiertes Nierenzellkarzinom: 10 mg/kg KG einmal alle 14 Tage als intravenöse Infusion bis zum Progress. Verschreibungspflichtig. **Hinweise der Fachinformation beachten.** Stand: Februar 2008. Weitere Informationen auf Anfrage erhältlich. Roche Pharma AG, 79630 Grenzach-Wyhlen.

### BITTE VORMERKEN

30. Oktober bis 1. November 2008

### 28. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Senologie

#### TAGUNGSORT:

ICS Internationales Congresscenter Stuttgart

#### TAGUNGSPRÄSIDENT:

Prof. Dr. Hans H. Kreipe, Hannover

#### ORGANISATION/INFORMATION:

CTW – Congress Organisation  
Thomas Wiese GmbH  
Hohenzollerndamm 125  
14199 Berlin  
senologie@ctw-congress.de  
www.senologiekongress.de



#### HERAUSGEBER UND VERLAG:

WILEY-BLACKWELL  
Blackwell Verlag GmbH  
A company of John Wiley & Sons, Inc.  
Rotherstraße 21  
10245 Berlin  
Tel.: 030 / 47 0 31-432  
Fax: 030 / 47 0 31-442  
medreports@blackwell.de  
www.blackwell.de

#### WISSENSCHAFTLICHE LEITUNG:

Prof. Dr. Fritz Jänicke

#### CHEFREDAKTION:

Dr. Beata Dümde (-432)

#### REDAKTION:

Bettina Baierl (-431)

#### REDAKTIONSASSISTENZ:

Tina Rosenfeld (-475)

#### ANZEIGEN:

Jutta Weber-Pianka (-430)  
anzeigen@blackwell.de

#### SONDERDRUCKE:

Barbara Beyer (-467)

#### VERLAGSREPRÄSENTANZ:

Rosi Braun  
Postf. 13 02 26  
64242 Darmstadt  
Tel.: 0 61 51 / 5 46 60  
Fax: 0 61 51 / 59 56 17  
rbraunwerb@aol.com

#### GESTALTUNG:

Schröders Agentur  
www.schroeders-agentur.de

z.Zt. gültige  
Anzeigenpreisliste 22/2008

Einzelpreis: € 7,- zzgl. MwSt.  
Abonnement: € 238,- zzgl. MwSt.  
(45 Ausgaben jährlich)

Die Beiträge unter der Rubrik „Infodienst“ gehören nicht zum wissenschaftlichen Programm der Veranstaltung. Für ihren Inhalt sind die jeweiligen Autoren, Institutionen oder Unternehmen verantwortlich.

Angaben über Dosierungen und Applikationen sind im Beipackzettel auf ihre Richtigkeit zu überprüfen. Der Verlag übernimmt keine Gewähr.

Nr. 8 | 32. Jahrgang  
Berlin, im März 2008

ISSN 0934-3148 (Printversion)  
ISSN 1439-0493 (Onlineversion)