JOURNAL FÜR MENOPAUSE

Medizin für die Frau

Journal für Menopause 2006; 13 (3) (Ausgabe für Schweiz), 19-38

Homepage:

www.kup.at/menopause

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

ZEITSCHRIFT FÜR DIAGNOSTISCHE, THERAPEUTISCHE UND PROPHYLAKTISCHE ASPEKTE IM KLIMAKTERIUM

Indexed in EMBASE/ Excerpta Medica

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

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

Mehr als nur eine Dekoration:

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

Dann sind Sie hier richtig

Hyperaktive Blase und Urodynamik

A. Kuhn, Bern

In der Schweiz leiden etwa 400.000 Menschen unter Urin-Inkontinenz, wobei Frauen häufiger betroffen sind als Männer. Die häufigsten Blasenbeschwerden sind Belastungsinkontinenz, hyperaktive Blase und Mischformen. Der folgende Artikel beschreibt die hyperaktive Blase und die urodynamische Abklärung.

Die Beschwerden der hyperaktiven Blase beinhalten Drangprobleme mit und ohne Harnverlust, Nykturie, Dysurie und eine zu kleine Blasenkapazität, meist deutlich unter 300ml. Liegt die Blasenkapazität unter 100ml, sind die Patientinnen meistens durch ihre Nykturie so beeinträchtigt, dass sie keine ausreichende Erholung mehr finden können (fünf bis acht Toilettengänge pro Nacht). Pro Tag wird eine Miktionsfrequenz von bis zu achtmal als normal angesehen. Diese hängt natürlich von der Trinkmenge ab.

Oft bleiben die Ursachen der hyperaktiven Blase ungeklärt; gynäkologische Erkrankungen wie Zysto- und Rektozelen, Descensus uteri, Myome, urogynäkologische Infektionen, Östrogenmangel mit urogenitaler Atrophie und ein oft jahrelanges ungünstiges Trink- und Miktionsverhalten können für die Entwicklung einer hyperaktiven Blase mit verantwortlich sein. Selten führen endokrinologische Erkrankungen wie Diabetes mellitus und Schilddrüsenerkrankungen oder neurologische Krankheiten zu einer hyperaktiven Blase.

Die Anamnese ist meist bereits richtungsweisend, und ein Miktionstagebuch hilft dem behandelnden Arzt, einen Überblick über die Miktionsfrequenz und Trinkmenge zu erhalten.

Fragen nach einem Drang beim Urinverlust, nach der Nykturie und nach der Dauer der Beschwerden helfen, das Problem einzugrenzen. Dysurie, Algurie, Verstärkung der Symptome durch verschiedene Stresssituationen und psychische Faktoren werden von den Patientinnen oft beschrieben.

Oft leiden die Patientinnen bereits viele Jahre unter ihren Blasenbeschwerden, ohne sich je an einen Arzt gewandt zu haben. Amerikanische Daten belegen, dass auch Familienmitglieder von Betroffenen emotionell mitbeteiligt sind und den Betroffenen mit Ablehnung, Ärger und Unverständnis begegnen. Aufklärende Gespräche helfen, die Situation der Patientin als Krankheit zu verstehen und nicht als „Marotte“ abzutun.

Zu den Abklärungsschritten gehören einen sorgfältige Anamnese, ein Miktionskalender, eine gynäkologisch-proktologische Untersuchung mit Neurostatus S2–S4, ein Mittelstrahlurin mit Kultur und bei Therapieresistenz eine Zystoskopie, eventuell mit Urodynamik. Die wichtigsten differentialdiagnostischen Überlegungen sollten ein Karzinom, einen Blasenstein oder intravesikalen Fremdkörper, einen Harnwegsinfekt und eine Senkung der Beckenorgane umfassen.

Urodynamik

Der untere Harntrakt besteht aus der Harnblase und der Urethra, die gemeinsam eine funktionelle Einheit bilden. Ihre Aufgabe ist es,

- den Urin zu sammeln und
- bei geeigneter Gelegenheit den Urin vollständig zu entleeren.

Jegliche Störung dieser beiden Funktionen kann zu verschiedenen Dysfunktionen und Symptomen wie

- Urge-Symptomatik
- Inkontinenz
- Harnblasenentleerungsstörungen

führen.

Die Anamnese kann zwar wichtige Hinweise auf die Art der Funktionsstörung und die Unterscheidung zwischen Stress- und Urge-Inkontinenz geben, die Harnblase wird aber allgemein als „unreliable witness“ bezeichnet: Wir können uns also nicht allein auf die Anamnese verlassen, sondern brauchen zusätzliche Mittel, um die Symptome zu objektivieren. Die angegebenen Symptome stimmen nicht immer mit der zugrunde liegenden Pathophysiologie überein, und dies wird vor allem dann wichtig, wenn eine Inkontinenzoperation vorgenommen werden soll. Detrusorinstabilitäten können nach Inkontinenzoperationen gebessert werden, gleich bleiben oder sich verschlimmern. Eine Urge-Komponente sollte präoperativ kontrolliert sein; neu

For personal use only. Not to be reproduced without permission of Krause & Pachernegg GmbH.

auftretende Urge-Inkontinenz ist postoperativ häufig schwer zu therapieren.
Die urodynamische Untersuchung dient dazu,
• vor Inkontinenzoperationen Detrusorinstabilitäten zu identifizieren und eine Stessinkontinenz zu objektivieren,
• bei unklarer Anamnese die Diagnose zu ermöglichen und zu einer korrekten Therapie beizutragen,
• bei neurogenen Blasenstörungen hohe intravesikale Miktionsdrucke zu identifizieren, die zu vesikorenalem Reflux führen können, und
• objektive Ergebnisse als funktioneller Test der Harnblase und der Urethra zu erzielen.
Die urodynamische Untersuchung sollte als zusätzliche Untersuchung unternommen werden, nachdem eine ausführliche Anamnese, körperliche Untersuchung inklusive gynäkologisch-proktologischer Untersuchung und gegebenenfalls neurologischem Status, Urinstatus und wenn nötig andere Laboruntersuchungen stattgefunden haben.
Sicherlich braucht nicht jeder Patient, der unter einer Inkontinenz oder Blasenbeschwerden leidet, eine urodynamische Untersuchung. Solange es sich um unkomplizierte Blasenbeschwerden handelt (siehe Kasten), die vorgesehene Therapie nebenwirkungsarm, wenig belastend und nicht invasiv ist, ist eine Behandlung ohne Urodynamik durchaus angezeigt.

Reproduzierbarkeit

Urodynamische Untersuchungen sind nicht ohne Tücken. Viele der gemessenen Parameter sind subjektiv, variabel und schwer reproduzierbar. Ein gutes Beispiel dafür ist das Füllungsvolumen beim ersten Harndrang; hier kommt es auf die Information der Patientin durch den Untersucher, Sensibilität und Verständnis der Patientin und deren Kooperationsbereitschaft an. Andere Messwerte – beispielsweise die maximale Blasenkapazität, die Blasenstabilität und Urethradruckwerte bei standardisierter Technik – sind objektiver.

Die urodynamische Untersuchung

Es gibt verschiedene Methoden, die während einer urodynamischen Untersuchung angewendet werden können. Die am häufigsten verwendeten Tests sind:

1. Zystomanometrie u. Videourodynamik
2. Valsalva Leak Point Pressure
3. Urethradruckprofil
4. Druck-Fluss-Studien
5. Miktiometrie
6. Beckenboden-Elektromyogramm (EMG)
7. Perinealsonografie

Die Auswahl der Tests sollte je nach Problemstellung individuell getroffen werden. Andere Diagnostika wie Videourodynamik, ambulante Urodynamik, Zystoskopie und iv-Urogramm können bei bestimmten Fragestellungen nötig sein.

Zystomanometrie und Videourodynamik

Bei der Zystomanometrie wird die Harnblase mit einer definierten Geschwindigkeit mit körperwarmer isotoner Flüssigkeit gefüllt. Die Untersuchung wird in 45° aufrecht sitzender Haltung durchgeführt. Notiert werden
• der erste Harndrang: der Zeitpunkt, wenn die Patientin das erste Gefühl von Harndrang hat, aber noch warten könnte, um die Blase zu entleeren;
• der zweite Harndrang: Harnblasenfüllung, bei der die Patientin nicht mehr länger warten würde, die Harnblase zu entleeren;
• die Blasenkapazität: maximale Füllung der Harnblase.
Während der Füllung werden Harndrang, Detrusorinstabilitäten und Urinverlust vermerkt. Gemessen werden:

Unkomplizierte Blasenbeschwerden
- reine Belastungsinkontinenz
- hyperaktive Blase ohne komplizierende Faktoren wie neurologische Leiden, Makrohämaturie, rezidivierende Harnwegsinfekte, Restharn
- gemischte Inkontinenz

Komplizierte Blasenbeschwerden
- Rezidivinkontinenzen nach Inkontinenzoperationen
- Inkontinenzen mit neurologischen Erkrankungen
- Blasenentleerungsstörungen mit signifikantem Restharn
- Urge-Inkontinenz, die nicht auf konservative Massnahmen wie Blasentraining und Medikamente anspricht
- Inkontinenz, die unmittelbar nach oder im Zusammenhang mit Operationen im Beckenbereich auftritt

• der Abdominaldruck (p abd): Druckwerte im Abdomen
• der Vesikaldruck (p ves): Gesamtdruck in der Harnblase, der vom Abdominaldruck plus dem von der Harnblase erzeugten Druck beeinflusst wird
• der Detrusordruck (p det): entspricht der Substraktion von p abd minus p ves; entspricht demjenigen Druck, der meist von der Harnblase selbst durch Detrusorkontraktionen erzeugt wird.
Die Druckwerte werden mittels eines Rektalkatheters, den es in Form von Ballons oder Mikrotipkathetern gibt, und eines Blasenkatheters gemessen. Letzterer wird wie ein gewöhnlicher transurethraler Katheter in die Blase eingeführt und ist ebenfalls als Mikrotipkatheter und Einwegkatheter erhältlich.
Bei der Videourodynamik wird als Füllmedium ein röntgendichtes Medium benutzt; mittels Röntgenbildern können zu verschiedenen Zeitpunkten der Urodynamik Harnblasenkonfiguration, gegebenenfalls Reflux und Inkontinenz dokumentiert werden.
Eine Videourodynamik kann bei bestimmten Indikationen wie neurogene Blasenentleerungsstörungen oder Verdacht auf vesikoureteralen Reflux hilfreich sein, bringt in der Routineuntersuchung für Inkontinenz jedoch keine zusätzliche Information.
Bei unklaren urodynamischen Befunden kann eine Langzeit-Zystomanometrie weiterhelfen, die eine physiologische Füllung der Harnblase und eine ebensolche Entleerung ermöglicht. Analog dem Holter-EKG wird eine Ableitung der Harnblasenfunktion über mehrere Stunden durchgeführt. Der Vorteil der Langzeit-Zystomanometrie liegt bei der Dokumentation von Harnblaseninstabilitäten, die mit dieser Untersuchung besser als mit der herkömmlichen Manometrie erfasst werden.

Literatur:
[1] *Chapple C, MacDiarmid S: Urodynamics made easy, Churchill Livingstone, 2nd edition, 2000*
[2] *Blaivas JG et a:l Urodynamic procedures: Recommendations of the urodynamic society , Procedures that should be available for routine urological practice. Neurourol Urodyn 1982, 1: 51–56*

Autorin: Dr. Annette Kuhn
Leiterin Urogynäkologie
Frauenklinik, Inselspital Bern
frch030619

C. Breymann, Zürich

Eisenbedarf und Eisentherapie

Nicht nur in der Schwangerschaft problematisch

Unbehandelte Eisenmangelzustände und Anämien vor oder zwischen Schwangerschaften verschlechtern sich durch jede neue Schwangerschaft und beeinflussen den Zustand der Frau dauerhaft negativ. Deshalb sollte regelmässig der Eisenbedarf ermittelt werden. Nach abgeschlossener Familienplanung lohnt sich die Erfassung der Eisenreserven in Abhängigkeit von der Anamnese bzgl. Aufnahme und Verlust, um der Patientin eine reduzierte Lebensqualität für den Rest ihres Lebens zu ersparen. Bei genügender ärztlicher Aufmerksamkeit für das Thema kann mit einfachen Schritten sehr viel Gutes erreicht werden.

Schwangerschaft & Wochenbett

Schwangerschaft und Wochenbett stellen für die Frau Phasen eines deutlich erhöhten Eisenbedarfs dar. Es ist bekannt, dass Eisen nicht nur zur ausreichenden Blutbildung bzw. Hämoglobinsynthese beiträgt, sondern auch zahlreiche physiologische Funktionen von Koenzymen der Atmungskette, des Immunsystems und des Nervensystems unterstützt sowie in die Myoglobinsynthese einbezogen ist. Daraus resultieren bei Eisenmangelzuständen zahlreiche Probleme wie Anämie, Leistungsverlust, Konzentrationsstörungen, „restless leg syndrome“, Kopfschmerzen, kardiovaskuläre Symptome, geschwächte Immunantwort u. a. m.

In der Schwangerschaft kommt es neben der Plasmvolumenzunahme (ca. 1.250ml) zu einer eisenabhängigen Zunahme des Blutvolumens, wobei die prozentualen Angaben zwischen 18–30% bezogen auf das Ausgangsvolumen schwanken. Dies entspricht einer absoluten Zunahme von 250–400ml, wobei bisher keine exakten Messungen in der Schwangerschaft zum Gesamtblutvolumen vorliegen.

Die hämatologischen Veränderungen, insbesondere die Zunahme des Erythrozytengesamtvolumens, führen zu einem erhöhten Eisenbedarf, der in den meisten Fällen mit einer negativen Eisenbilanz einhergeht (Tab. 1). Auch bei optimaler Ernährung und einer maximalen Eisenresorption von 2–3mg/Tag kommt es in Abhängigkeit vom Bedarf zu einem Defizit von 1–5mg/Tag. Die negative Eisenbilanz wird vor allem durch fallende Serumferritinspiegel und eine fallende Transferrinsättigung reflektiert. Daneben gewinnt zunehmend die Bestimmung des löslichen Transferrinrezeptors an Bedeutung, dessen Anstieg in der Schwangerschaft ebenfalls für einen erhöhten Gesamteisenbedarf spricht.

Eisenspeicher

Serumferritin stellt den Goldstandard zur Erfassung der Eisenspeicher dar, vorausgesetzt, es liegt nicht gleichzeitig ein Infekt vor (Ferritin zeigt dann falsch normale Werte!). Liegt der Ferritinwert unter 15µg/L beweist dies einen manifesten Eisenmangel (Abb.). Es ist aus eigenen Daten bekannt, dass viele Frauen bereits vor bzw. zu Beginn der Schwangerschaft erniedrigte Eisenspeicher aufweisen und damit zwangsläufig während der Schwangerschaft einen schweren

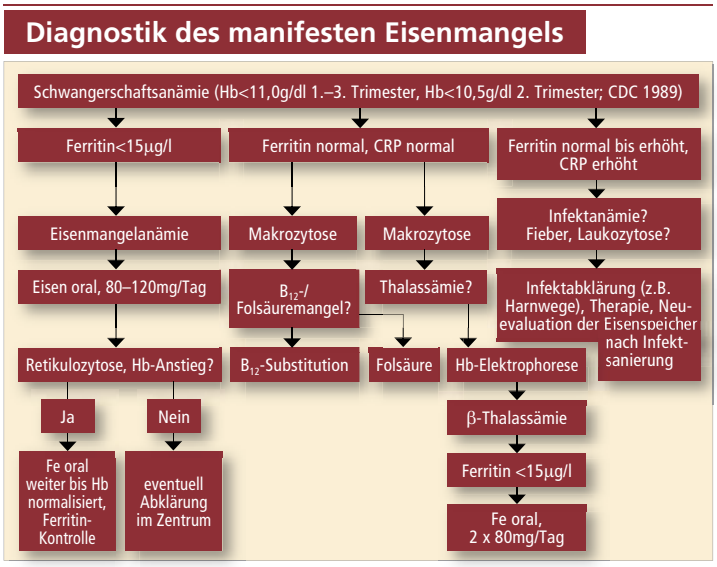


Abb.: Entscheidungsbaum zur Diagnostik und Eisensubstitution in der Schwangerschaft unter Einbeziehung der Serumferritinwerte

Eisenmangel, oft mit Anämie, entwickeln. Durch die ausreichende Eisensubstitution bereits bei Beginn der Schwangerschaft können die Eisenreserven positiv beeinflusst werden. Da die Eisenresorption von Nahrungseisen wie auch von Eisenpräparaten aber individuell sehr unterschiedlich ist, ist der Einfluss auf die Eisenreserven kaum vorhersehbar. Daher zeigen ca. 30% der Schwangeren am Ende der Schwangerschaft entleerte Eisenspeicher trotz Eisensupplementierung im Rahmen der Schwangerschaftsvorsorge. Es ist unklar, ob der fehlende Effekt des oralen Eisens auf ungenügende Resorption oder mangelnde Compliance aufgrund von Nebenwirkungen (Verstopfung, Sodbrennen, Übelkeit, dunkler Stuhl) zurückzuführen ist. Weitgehend unbekannt ist auch der Einfluss des regulierenden Proteins Hepcidin in der Schwangerschaft.

Eisenbedarf

Basaler Bedarf/ Verluste ca. 1,5–2,0mg/Tag	Gesamte Schwangerschaft ca. 500mg
Zunahme des EC-Gesamtvolumens	400–500mg
Foetus, Plazenta, Uterus	ca. 350mg
Eisenbedarf pro Tag im Mittel	4–7mg
Maximale Resorption/Tag	2–3mg
Eisendefizit/Tag	1–5mg

Tab. 1: Eisenbedarf in der Schwangerschaft

Postpartum

Der postpartale Eisenbedarf (im Wochenbett) richtet sich nach verschiedenen Faktoren wie Eisenreserven vor der Geburt und Hämoglobinwert, Blutverlust bei der Geburt und Hämoglobinwert nach der Geburt. Es ist klar, dass eine Wöchnerin mit vorbestehendem Eisenmangel vor Geburt und hohem peripartalem Blutverlust einen hohen Eisenbedarf im Wochenbett hat; einerseits zur Kompensation des Blutverlustes, andererseits zur Auffüllung der Eisenspeicher nach der Wochenbettphase. Als Faustregel kann man mit ca. 250mg Eisen pro g/dL Hämoglobin rechnen (also bei einem Defizit von 4g/dL ca. 1.000 mg Eisen). Zusätzlich wird Eisen zum Füllen der Eisenreserven benötigt, nämlich pro 10µg/L Ferritin-Anstieg 100mg Eisen. Bei leeren Eisenspeichern (Ferritin <15µg/L) kann man hier ebenfalls mit ca. 1.000 mg zusätzlichem Eisen rechnen. Da die Resorption von Eisentabletten bestenfalls 10–15% des beinhalteten Eisens beträgt (z. B. bei leerem Magen), ergibt sich daraus eine nötige Supplementierung über Monate hinaus. Es empfiehlt sich eine Kontrolle der Ferritinspiegel ca. 6–12 Monate nach einer Geburt zum Abschätzen der Eisenreserven.

Hämoglobinmessung alleine ungenügend

Die alleinige Hämoglobinbestimmung ist nicht ausreichend, da der Hämoglobinwert schlecht mit den Eisenspeichern korreliert. Wir konnten in einer eigenen Studie zeigen, dass Frauen mit leeren Eisenspeichern vor der Geburt (ohne erhöhten Blutverlust bei der Geburt) auch mit normaler Ernährung ihre Reserven innert 12 Wochen nicht auffüllen. Dagegen ist dies für Wöchnerinnen mit einer Eisensupplementierung (80mg/Tag) möglich.
Durch eine gezielte Testung der Eisenspeicher, auch nach abgeschlossener Familienplanung, ist es möglich, vielen Frauen einem Leidensweg mit larvierten Eisenmangelzuständen in den folgenden Lebensjahren zu ersparen. Insbesondere Frauen mit starken Menstruationsblutungen oder Blutungsstörungen zeigen durch hohe Eisenverluste alle typischen Symptome, ohne eine Reaktion der betreuenden Ärzte. Viele dieser Patientinnen verlangen schliesslich selbst, z. B. aufgrund von Informationen aus dem Internet, die Klärung ihres Eisenhaushaltes und sind sehr offen für Alternativen zur oralen Eisengabe, wie parenterale Eisenpräparate (z. B. Eisensaccharatkomplexe; siehe Tab. 2).

Eisensupplementierung

Orale Eisensubstitution (Fe-II-Salze, Fe-III-Plymaltose etc.)	80–200mg/Tag
Orale Eisentherapie (manifester Eisenmangel oder Anämie)	160–200mg/Tag
Parenterale Eisentherapie (z.B: Fe-III-Saccharatkomplex)	100–200mg i.v./Gabe (Gesamtdosis je nach Eisendefizit)
Merke: Höhere orale Eisendosierungen machen keinen Sinn, da die Resorption nicht proportional ist und die Compliance abnimmt	

Tab. 2: Empfehlungen zur Eisensupplementierung

Individuelle Diagnostik und Therapie nötig

Jede Lebensphase der Frau zeichnet sich durch individuellen Eisenbedarf ab, der von verschiedenen Faktoren beeinflusst wird. Dazu gehören bestehende Eisenreserven im Körper, Eisenaufnahme und Eisenverluste. Goldstandard zur Bestimmung der Eisenreserven ist die Bestimmung des Serumferritins, Werte unter 15µg/L sind für einen Eisenmangel beweisend und erfordern eine Eisensubstitution. Diese wird primär mittels oraler Eisenpräparate (z.B. Eisen-II-Salze oder Eisen-III-Polymaltosekomplexe, 80–200mg/Tag) erfolgen. Bei fehlendem Ansprechen oder zusätzlichen Komplikationen wie Anämie kann auf eine parenterale Eisengabe ausgewichen werden. Dabei liegen uns gute Erfahrungen bezüglich Verträglichkeit und Wirksamkeit mit dem Eisen-III-Saccharatkomplex vor. Neben der Eisengabe gelten die weiteren Ansätze der eisenreichen Ernährung (insbesondere bei Vegetarierinnen, Anorexie etc.) und der Beeinflussung von Eisenverlusten (Hypermenorrhoe, Menorrhagie, Darmblutungen u.a.m.). ■

Literatur:
Krafft A, Perewusnyk G, Hanseler E, Quack K, Huch R, Breymann C: Effect of postpartum iron supplementation on red cell and iron parameters in non-anaemic iron-deficient women: a randomised placebo-controlled study. BJOG-An International Journal Of Obstetrics And Gynaecology 2005; 112(4): 445–450
Krafft A, Huch R, Breymann C: Impact of parturition on iron status in nonanaemic iron deficiency. European Journal Of Clinical Investigation 2003; 33(10): 919–923
Breymann C: Iron deficiency and anaemia in pregnancy: Modern aspects of diagnosis and therapy. Blood Cells Molecules And Diseases 2002; 29(3): 506–516
Breymann C: Anämie. In: Schneider, Husslein, Schneider, Geburtshilfe, 2. Auflage, Springer Verlag, Berlin 2006
Huch R, Breymann C: Anämie in der Schwangerschaft und Wochenbett, Uni-Med Science, 1. Auflage 2005
K Mahomed: Routine iron supplementation in pregnancy (Cochrane Review). Oxford 2006

Autor:
PD Dr. Christian Breymann
PD f. Frauenheilkunde
FMH Gynäkologie & Geburtshilfe
Schwerpunkt FMH/DGGG: Fetomaternale Medizin
Universität Zürich
frch030622

H. Moch, Zürich

Mamma-Ca

Moderne Pathologie & Prognoseparameter

Der Pathologe spielt heute eine zentrale Rolle bei der interdisziplinären Diagnostik und Behandlung von Brustkrebs-Patientinnen. Durch den Pathologen wird das Gewebe von Krebspatienten standardisiert aufgearbeitet, prädiktive und prognostische Marker werden mittels neuer und innovativer Technologien bestimmt. Dadurch können Onkologen individualisierte Krebstherapien einsetzen. Bei der Vielzahl der zur Verfügung stehenden Testparameter ist es auch Aufgabe des Pathologen, die für den Kliniker wichtigen Prognose-Parameter kritisch zu hinterfragen.

Die Auswertung von Mammographien konfrontiert Frauen oftmals mit dem Befund „Verdacht auf Krebs". Mit Hilfe einer Nadelbiopsie wird dann eine Gewebeprobe entnommen. Hier kommt es darauf an, dass der Pathologe möglichst schnell eine sichere Diagnose über die Bösartigkeit der Läsion übermittelt, um Klarheit über den Mammabefund zu verschaffen.

Am Institut für Klinische Pathologie der Universität Zürich werden Mammabiopsien innerhalb von 7 bis 8 Stunden bearbeitet. Sollte sich die Diagnose eines Karzinoms bestätigen, kann der behandelnde Arzt mit der betroffenen Frau ein Gespräch führen. In den meisten Fällen reicht es aus, eine Diagnose über das Vorliegen eines Karzinoms zu übermitteln.

In Einzelfällen ist es sinnvoll, Zusatzparameter wie zum Beispiel den HER2-neu-Status oder die Hormonrezeptoren schon an der Stanzbiopsie zu bestimmen, um nach dem chirurgischen Eingriff die weiteren Therapiemassnahmen zu planen. Zunehmend werden jedoch heutzutage sehr kleine Karzinome diagnostiziert. Die Mehrzahl der Zusatzparameter kann dann auch an den Operationspräparaten bestimmt werden.

Sentinel-Lymphknoten

Bei bestimmten Indikationen werden heutzutage nicht mehr alle Lymphknoten in der Axilla entfernt, sondern nur der Wächter-Lymphknoten (Sentinel-Lymphknoten). Dies führt zu einer deutlichen Verringerung der Beschwerden nach den operativen Eingriffen. Die Aufarbeitung dieser Sentinel-Lymphknoten stellt den Pathologen vor die Aufgabe, möglichst viele standardisierte Untersuchungen an diesem Lymphknoten durchzuführen, um die Häufigkeit falsch-negativer Resultate zu verhindern. Dafür wurden in der Vergangenheit genaue Vorschriften entwickelt, die im Zusammenhang mit einer Schnellschnittuntersuchung und der darauf folgenden Aufarbeitung Eingang finden. Die Standardisierung dieser Aufarbeitung bietet der Patientin eine hohe Sicherheit, dass auch kleinste Tumorzell-Absiedlungen (Tumoreinzelzellen in Lymphknoten) nachgewiesen werden können. So werden im Schnellschnitt einzelne Schnittstufen im Mikroskop betrachtet. Sollte sich im Schnellschnitt ein Hinweis auf eine Metastasierung ergeben, wird noch während der Operation eine vollständige Lymphknotenentfernung in der Axilla durchgeführt. Ergeben sich im Schnellschnitt keine Hinweise auf eine Lymphknoten-Metastasierung, wird der Rest-Lymphknoten aufgearbeitet, und man fahndet mittels immunhistochemischer

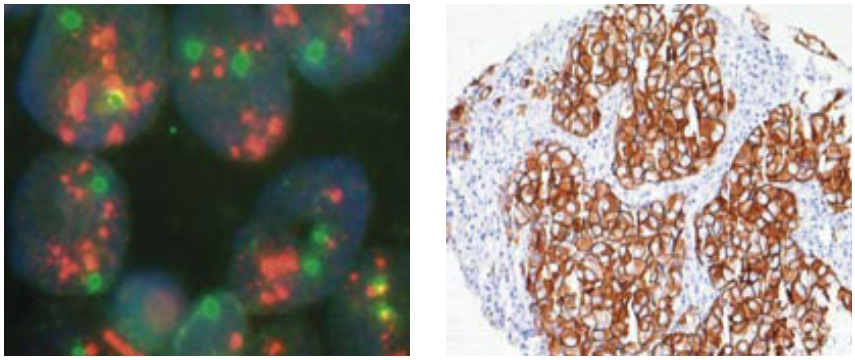


Abb.: Links: Nachweis einer Genamplifikation des Her2-neu-Gens mit DNA-Probe (rote Signale; Referenzsignale grün); rechts: Überexpression des Her2-neu-Gens, nachgewiesen durch Immunhistochemie

Methoden nach Tumoreinzelzellen.
In Einzelfällen kann bei dieser Aufarbeitung auch noch eine Mikrometastase in einem Randsinus des Lymphknotens gefunden werden. Dann muss eine spätere vollständige Entfernung der Lymphknoten in der Axilla vorgenommen werden.[1]

Wichtig: Aufarbeitung von Operationspräparaten

Da die meisten Mammakarzinome heute brusterhaltend operiert werden, kommt der standardisierten und detaillierten Aufarbeitung der Operationspräparate eine zunehmende Bedeutung zu. Hier ist eine gute Kommunikation zwischen Operateur und Pathologen äusserst wichtig.[2, 3] Die zwischen 5 und 7cm messenden Gewebe werden vom Chirurgen markiert, sodass der Pathologe sich eher orientieren kann. Im Rahmen der Schnellschnittuntersuchung wird dem Chirurgen während der Operation mitgeteilt, wie nahe der Tumor an die Resektionsränder reicht. Gegebenenfalls können hier noch Nachresektionen vorgenommen werden. Auch die übrigen Resektionsränder werden im Anschluss an die Operation nahezu komplett untersucht.[4]
Folgende Parameter sind für die weitere Behandlungs-Strategie von Bedeutung:
- Ausdehnung von in-situ-Karzinom-Komponenten (Tumorausläufer innerhalb von Milchgängen)
- Befall des Resektionsrandes
- Tumordurchmesser
- histologischer Differenzierungsgrad
- histologischer Typ
- Zusatzparameter

Abhängig vom histologischen Befund, also dem Tumortyp, dem Differenzierungsgrad und der Ausbreitung des Brustkrebses, erfolgt die Nachbehandlung. Die genaue und reproduzierbare Befundung der einzelnen Krebstypen erfordert eine langjährige Erfahrung der Pathologen. Neben dieser konventionellen Diagnostik gewinnen zunehmend andere Untersuchungen zur Bestimmung von prädiktiven Parametern an Bedeutung. Routinemässig werden heute beispielsweise die Hormonrezeptoren von Mammakarzinomen (Östrogen- und Progesteronrezeptoren) nachgewiesen, jedoch auch der HER2-neu- Status mittels verschiedener Methoden.

Neue Therapien

In den vergangenen Jahren wurde die Herceptin-Therapie, bei der spezifische Antikörper gegen Oberflächenproteine der Tumorzellen eingesetzt werden, eingeführt. Damit lässt sich bei vielen Frauen die Ausbreitung des Krebsleidens verzögern. Der Einsatz dieser sehr teuren Therapie ist jedoch nur sinnvoll, wenn die Tumorzellen diese Oberflächenproteine (HER2-neu-Protein) exprimieren, bzw. eine Vermehrung des HER2-neu-Gens (Amplifikation) vorliegt. Mit Hilfe von immunhistochemischen Testverfahren oder molekulargenetischen Tests (Fluoreszenz in-situ-Hybridisierung; FISH) lässt sich der HER2-neu-Status bestimmen.
Bei Patientinnen, deren Tumoren entweder eine HER2-neu-Überexpression oder eine Amplifikation aufweisen, kann die spezifische Herceptin-Therapie eingeleitet werden. Da diese Testverfahren für die weitere Behandlung der Patientinnen von grundlegender Bedeutung sind, kommt der Standardisierung dieser Testverfahren eine immer grössere Bedeutung zu.[5] In der Zukunft werden sicherlich neue Therapieverfahren angeboten werden, die auch erst nach Durchführung von bestimmten Testverfahren eingeleitet werden (prädiktive Tests).
Dieses Beispiel zeigt, wie neue Methoden, wie Sentinel-Lymphknoten, der Nachweis von Tumor-Einzelzellen sowie der Nachweis von Gen-Amplifikationen, eine individualisierte Therapie des Mammakarzinoms zulassen. Der Verlauf einer Tumorerkrankung bei einer bestimmten Patientin kann durch die heutigen Prognoseparameter nur unzureichend genau vorhergesagt werden. Es besteht jedoch die Hoffnung, dass man in der Zukunft mit DNA-Chips die Gen-Expressionsprofile bestimmen kann. Dabei wird aus dem Tumorgewebe DNA extrahiert und auf einen DNA-Chip hybridisiert, sodass man Veränderungen von mehreren Tausend Genen in einem bestimmten Tumor bestimmen kann. Man hofft, dass mit dieser Methode künftig eine bessere Prognose möglich wird bzw. dass man das Ansprechen auf eine bestimmte Therapie (z. B. auf eine neoadjuvante Chemotherapie) vorhersagen kann. Erste Publikationen haben gezeigt, dass mit Hilfe dieser Verfahren die Prognose ähnlich genau ist wie heute mit pathologisch-anatomischen Parametern. Damit kann man diese Technik vielleicht in naher Zukunft komplementär zu den bereits genannten prognostischen Parametern einsetzen.[6, 7] Derzeit werden jedoch noch keine Therapie-Entscheide aufgrund des Ausfalls eines Expressions-Chips vorgenommen.
In der Zukunft wird es weitere molekulare Techniken geben, die eine immer grössere Flut von Informationen eines bestimmten Tumors zulassen (z. B. Proteomics, Transcriptomics). Pathologen können heute mittels Gewebe-Arrays diese Vielzahl von Parametern auf eine klinische Relevanz hin analysieren. Gewebe-Arrays sind heute für die Testung von Prognoseparametern aus der Forschungspraxis eines Pathologen nicht mehr wegzudenken.[8, 9]

Litaratur:
[1] *Langer I et al: Axillary recurrence rate in breast cancer patients with negative sentinel lymph node (SLN) or SLN micrometastases: prospective analysis of 150 patients after SLN biopsy. Ann Surg 2005, 241: 152–158*
[2] *Guth U et al: Detection of minute breast cancers: a therapeutic challenge with a potential danger of overtreatment. Breast J 2004, 10: 373–374*
[3] *Guth, U et al: Noninflammatory breast carcinoma with skin involvement. Cancer 2004, 100: 470–478*
[4] *Wiley E L: Effect of time interval on residual disease in breast cancer. Am J Surg Pathol 2003, 27: 194–198*
[5] *Simon R et al: Patterns of her-2/neu amplification and overexpression in primary and metastatic breast cancer. J Natl Cancer Inst 2001, 93: 1141–1146*
[6] *van de Vijver M J: A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. N Engl J Med 2002, 347: 1999–2009*
[7] *Paik S et al: A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. N Engl J Med 2004, 351: 2817–2826*
[8] *Torhorst J et al: Tissue microarrays for rapid linking of molecular changes to clinical endpoints. Am J Pathol 2001, 159: 2249–2256*
[9] *Varga Z et al: Preferential nuclear and cytoplasmic NY-BR-1 protein expression in primary breast cancer and lymph node metastases. Clin Cancer Res 2006, 12: 2745–2751*

Autor:
Prof. Dr. Holger Moch
Institut für Klinische Pathologie
Departement Pathologie
Universitätsspital Zürich
frch030625

Adjuvante Therapie des Mammakarzinoms

Benefit durch Wechsel von Tamoxifen auf Exemestan

Aus der Intergroup-Exemestan-Studie (IES) wurden bei der Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO) in Atlanta die ersten Überlebensdaten vorgestellt: Die adjuvante Behandlung mit dem Aromatasehemmer Exemestan (Aromasin®) im Anschluss an eine zwei- bis dreijährige Tamoxifen-Therapie reduziert bei Patientinnen mit östrogenrezeptorpositivem bzw. unbekanntem Status das Risiko, innerhalb von etwa viereinhalb Jahren nach Beginn dieser Therapie zu sterben, um 17%; das Rezidivrisiko geht im gleichen Zeitraum um 25% zurück.

Die Studie hatte 4.724 Patientinnen eingeschlossen, bei denen ein Mammakarzinom in kurativer Intention operiert worden war und die anschliessend zwei bis drei Jahre lang adjuvantes Tamoxifen erhalten hatten. Danach wurden sie, sofern sie rezidivfrei waren, randomisiert und entweder weiterhin mit Tamoxifen oder mit dem Aromataseinhibitor Exemestan behandelt – bis zu einer adjuvanten Gesamtbehandlungszeit von fünf Jahren. Die mediane Behandlungs- bzw. Beobachtungszeit aller Patientinnen ab Randomisierung beträgt mittlerweile 55,7 Monate, also etwas mehr als viereinhalb Jahre, so Prof. Judith Bliss, Institute of Cancer Research, Sutton; 95% der Patientinnen sind seit mindestens drei Jahren in der Studie. Zum Endpunkt Gesamtüberleben gibt es in klinischen Studien in der Onkologie naturgemäss immer erst relativ spät aussagekräftige Ergebnisse, vor allem im Kontext einer adjuvanten Therapie, wo in kurativer Absicht behandelt wird. In der IES-Studie ist das nun bereits nach median 55,7 Monaten der Fall, und Bliss präsentierte diese Resultate in Atlanta: Insgesamt waren in diesem Zeitraum im gesamten Studienkollektiv etwas mehr als ein Zehntel der Patientinnen verstorben (483 Todesfälle), 261 in der Tamoxifen- und 222 in der Exemestan-Gruppe. Wurden in der Intention-to-treat-Analyse aller Patientinnen sämtliche Todesfälle betrachtet, so reduzierte sich dadurch das Mortalitätsrisiko um 15% und dieser Unterschied fiel noch nicht ganz signifikant aus (p=0,08).

Die Anwendung von Aromatasehemmern ist nur bei hormonsensitiven Tumoren sinnvoll. Zu Studienbeginn war aber die Testung von Tumorgewebe auf Östrogenrezeptoren noch nicht in allen teilnehmenden Ländern Standard gewesen; deshalb fanden sich erst im Nachhinein 122 Patientinnen mit eindeutig negativem Rezeptorstatus. Schloss man diese von der Analyse aus und betrachtete nur die Patientinnen mit positivem oder unbekanntem Rezeptorstatus im Tumor, so ergeben sich 251 gegenüber 210 Todesfällen; das bedeutet eine Abnahme von 17%, die bereits statistische Signifikanz erreichte (p=0,05). In Abb. 1 ist das kumulative Sterberisiko für beide Gruppen (bei positivem bzw. unbekanntem Rezeptorstatus) dargestellt.

IES-Studie: Sterberisiko

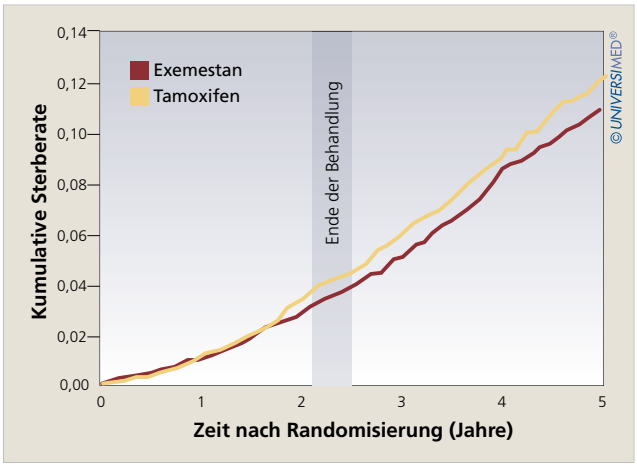


Abb. 1: Kumulatives Risiko, nach Exemestan- bzw. Tamoxifen-Therapie zu versterben

Signifikanter Vorteil bei allen Wirksamkeitsparametern

Primärer Endpunkt der Studie war das krankheitsfreie Überleben, d.h. das Überleben ohne Auftreten eines Lokalrezidivs, einer Fernmetastase, eines kontralateralen Mammakarzinoms oder eines Todesfalls (Abb. 2): Nach median 55,7 Monaten waren insgesamt 808 derartige Ereignisse aufgetreten, 354 in der Exemestan-

und 454 in der Tamoxifen-Gruppe; das entspricht einer hochsignifikanten Reduktion des Risikos um 24% (p=0,0001). Wurden nur die Patientinnen mit rezeptorpositiven Tumoren (oder unbekanntem Rezeptorstatus) in die Analyse einbezogen, fiel dieses Ergebnis mit einer Risikoabnahme um 25% (p=0,0001) nahezu identisch aus.

Als weitere Endpunkte wurden in der Studie ausgewertet (Abb. 2):

- Kontralaterale Mammakarzinome: Sie traten bei 20 Patientinnen in der Exemestan- und bei 35 in der Tamoxifen-Gruppe auf; das Risiko war trotz der geringen Fallzahlen unter dem Aromataseinhibitor signifikant um 45% reduziert (p=0,03).
- Fernmetastasen: Sie wurden während des Follow-up in der rezeptorpositiven Population bei 238 Patientinnen unter Exemestan und bei 285 unter Tamoxifen diagnostiziert – eine Risikoabnahme um 18% (p=0,03).

Es traten keine unerwarteten Nebenwirkungen auf, so Prof. Bliss: In der Tamoxifen-Gruppe überwogen gynäkologische Ereignisse wie vaginale Blutungen, Endometriumhyperplasie, Polypen und Fibrome des Uterus und deswegen vorgenommene Dilationen und Kürettagen (jeweils signifikant häufiger) sowie Hysterektomien und Endometriumkarzinome (nicht signifikant). Unter Exemestan kam es hingegen erwartungsgemäss häufiger zu Nebenwirkungen des Muskel-Skelett-Systems, die für Aromataseinhibitoren bekannt sind: Frakturen, Osteoporose, Arthritis, muskuloskelettale Schmerzen und Arthralgien.

IES-Studie: Endpunkte

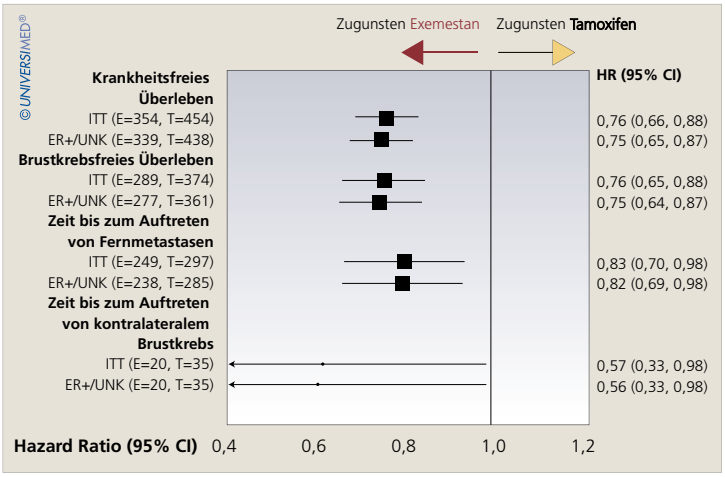


Abb. 2: Endpunkte der IES-Studie. Werte unter 1,0 stehen für eine Risikoreduktion unter Exemestan. ITT: Intention-to-treat-Population, ER+/UNK: Patientinnen mit positivem oder unbekanntem Östrogenrezeptor-Status

Einfluss auf Knochenstoffwechsel

Die totale Östrogenblockade durch die Aromatasehemmung bei postmenopausalen Frauen zieht vorhersehbar ein Problem nach sich, das bei allen diesen Medikamenten auftritt: Diese Frauen haben auch ohne Medikamente eine mittlere Abnahme der Knochendichte von etwa 0,5% pro Jahr. Damit einher geht eine Erhöhung des Risikos, eine Osteoporose zu entwickeln und Frakturen zu erleiden. Die Hemmung der Östrogensynthese durch Aromataseinhibitoren verstärkt dieses Problem, das vor allem in der adjuvanten Therapiesituation virulent ist, weil die Patientinnen hier potenziell noch lange zu leben haben. Um weitere, möglicherweise beeinflussbare Risikofaktoren zu identifizieren, untersuchten norwegische Ärzte unter Leitung von Prof. Per Lønning, Haukeland University Hospital, Bergen, in einer randomisierten Studie, in der 147 postmenopausale Patientinnen nach Entfernung eines frühen Mammakarzinoms oder eines Carcinoma in situ über zwei Jahre entweder Exemestan oder Placebo erhielten, verschiedene Parameter des Knochenstoffwechsels wie 25-Hydroxyvitamin D, Parathormon und Kalzium sowie die Titer von Sexualsteroiden.

Unter Exemestan stieg die Rate des jährlichen Verlusts an Knochendichte am Femurhals signifikant um 2,72%, verglichen mit 1,48% unter Placebo (p=0,024). An der Lumbalwirbelsäule war der Anstieg geringer (Placebo 1,84% vs. Exemestan 2,17%) und nicht signifikant. An beiden Stellen, so Lønning, war die jährliche Rate des Verlusts an Knochenmasse unter Placebo in dieser Studie höher, als man das anhand der Ergebnisse anderer Studien erwartet hätte.

88% der Patientinnen hatten Vitamin-D-Konzentrationen unter 30ng/ml, die als niedrig angesehen wurden. Bei diesen Patientinnen fiel die Knochendichte im Femurhals während der zweijährigen Therapie mit Exemestan tendenziell stärker ab. Möglicherweise, so Lønning, wäre eine Supplementierung mit Vitamin D der Knochengesundheit bei postmenopausalen Frauen förderlich – ganz besonders bei Patientinnen, die nach Brustkrebs adjuvant Aromatasehemmer erhalten. Aber natürlich muss ein positiver Effekt erst in prospektiven Interventionsstudien geklärt werden.

Fazit

Während die ATAC-Studie, in der der Aromatasehemmer Anastrozol von Anfang an adjuvant im Vergleich mit Tamoxifen untersucht worden war, keinen Überlebensvorteil erbracht hatte, so Prof. Eric Winer, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, der beim ASCO-Kongress die IES-Studie kommentierte, zeigt die IES-Studie, in der Exemestan im Anschluss an eine zwei- bis dreijährige Tamoxifen-Therapie gegeben worden war, eine eindeutige Abnahme des Mortalitätsrisikos. „Möglicherweise“, so Winer, „sensibilisiert der partielle Östrogenantagonist Tamoxifen rezeptorpositive Mammakarzinome für die nachfolgende Östrogensuppression durch den Aromatasehemmer.“ Allerdings scheint der Nutzen nur zuzunehmen, solange Exemestan auch gegeben wird – anschliessend verlaufen die Kurven parallel. Es ist damit unklar und muss in weiteren kontrollierten Studien untersucht werden, so Winer, was der optimale Zeitraum für eine adjuvante Therapie mit Aromatasehemmern ist.

Literatur:
Coombes RC et al: First mature analysis of the Intergroup exemestane study. J Clin Oncol 2006; 24 (No. 18S, Part II): 933S (Abstract #LBA527)
Lønning P et al: Vitamin D deficiency: A threat to bone health in breast cancer patients during adjuvant treatment with aromatase inhibitors. J Clin Oncol 2006; 24 (No. 18S, Part I): 16S (Abstract #554)

Bericht: Josef Gulden
Quelle: 42nd Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO), 2.–6. Juni 2006, Atlanta
frch030627

M. K. Fehr, Zürich

Mamma-Ca

Standards der Sentinel-Lymphknotenbiopsie

Die Sentinel-Lymphknotenbiopsie gilt als etablierte Methode für das Lymphknoten-Staging beim invasiven Mammakarzinom mit klinisch negativer Axilla. Randomisierte Studien konnten die niedrigere Morbidität verglichen mit der axillären Lymphonodektomie belegen und die Falsch-negativ-Rate etablieren (7–9,7%). Einzelne Indikationen und Kontraindikationen sind jedoch nach wie vor umstritten.

Der Nodalstatus sowie die Anzahl befallener axillärer Lymphknoten stellen nach wie vor einen der stärksten Prognosefaktoren beim invasiven Mammakarzinom dar; die Sentinel-Lymphknotenbiopsie (SLNB) gilt als adäquate Methode zur Bestimmung des Nodalstatus. Die Akzeptanz der SLNB beruht darauf, dass 1. in prospektiven Studien bewiesen werden konnte, dass diese Methode gegenüber der axillären Lymphonodektomie signifikant weniger Morbidität zeigt, 2. die Falsch-negativ-Rate der SLNB aufgrund von grossen, multizentrischen Studien bekannt und akzeptabel ist und 3. die Rate axillärer Rezidive und das rezidivfreie Überleben aufgrund einzelner Studien mit relativ kurzer Nachkontrollzeit mit jener der axillären Lymphonodektomie vergleichbar scheint.

Morbidität

Die britische ALMANAC-Studie randomisierte 1.031 klinisch nodalnegative Patientinnen mit T1- bis T3-Mammakarzinomen in einen SLNB-Arm und einen Therapiearm mit SLNB plus konventioneller axillärer Lymphonodektomie.[1] 12 Monate nach Operation fand sich im Studienarm mit SLNB in 5% subjektiv ein Armlymphödem, bei der Behandlungsgruppe mit axillärer Lymphonodektomie jedoch in 13% (p<0,001). Dieses hochsignifikante Resultat kam zustande, obwohl im Studienarm mit SLNB bei 25% der Patientinnen wegen positivem Sentinel-Lymphknoten eine axilläre Lymphonodektomie gemacht wurde.

Falsch-negativ-Rate (1)

	n	falsch-neg.
Louisville BCSLNS[4]	1.287	8,3%
ALMANAC*[1]	823	7%
NSABP B-32*[5]	2.807	9,7%
Veronesi*[2]	257	8,8%

Tab. 1: Prozentsatz falsch-negativer Sentinel-Lymphknotenbiopsie in prospektiven Evaluationsstudien (* randomisierte Studien)

Auch der objektive Armumfang, die Hyposensibilität der Haut, die Hospitalisationsdauer und die Zeit bis zur Wiederaufnahme normaler Aktivität waren signifikant geringer im Sentinel-Lymphknotenbiopsie-Arm. Diese Vorteile wurden festgestellt, ohne dass eine erhöhte Unsicherheit beziehungsweise Ängstlichkeit vorlag.

Auch in der randomisierten Studie von Veronesi et al, in der je 100 Patientinnen bezüglich Morbidität nachkontrolliert wurden, hatten die Patientinnen mit SLNB deutlich weniger Armlymphödem, Taubheitsgefühl und Schulterschmerzen sowie eine bessere Schultermobilität.[2] Gleiche Resultate zeigte die schweizerische Beobachtungsstudie mit 449 Patientinnen mit Sentinel-Lymphknotenbiopsie alleine und 210 Patientinnen mit Sentinel-Lymphknotenbiopsie gefolgt von axillärer Lymphonodektomie. Somit steht die niedrigere Morbidität der Sentinel-Lymphknotenbiopsie ausser Frage.

Falsch-negativ-Rate der Sentinel-Lymphknotenbiopsie

Falsch-negativ-Rate (2)

	falsch-neg. Rate%	p-Wert
Alle 69 Studien mit 8.059 Patientinnen	8,4	
Studien >100 Pat. vs <100	6,7 versus 9	0,02
SLN-Identifikationsrate >90% vs <90%	6,3 versus 11,1	0,003

Tab. 2: Falsch-negativ-Rate der SLNB nach Studiengrösse und Identifikationsrate[6]

In einer Metaanalyse von 69 Evaluationsstudien, bei welchen nach der Sentinel-Lymphknotenbiopsie routinemässig die axilläre Lymphonodektomie durchgeführt wurde, zeigte sich eine Falsch-negativ-Rate von 8,4%.[3] In Tab. 1 ist die Rate an falsch-negativen Sentinel-Lymphknoten in prospektiven Studi-

en mit mehreren Operateuren aufgeführt. Die Rate an falsch-negativen Sentinellymphknoten hängt jedoch mit der Erfahrung des Operateurs zusammen. In Studien mit über 100 Patientinnen und in Studien mit einer hohen Identifikationsrate lag die Falsch-negativ-Rate signifikant niedriger.[6]

Aufgrund der bei den meisten Patientinnen durchgeführten adjuvanten Hormon- und Chemotherapie, welche die klinische Relevanz von kleinen zurückbelassenen Lymphknotenmetastasen beeinflussen kann, ist jedoch nicht die Falsch-negativ-Rate der wichtigste Endpunkt zur Evaluation der Methode, sondern die Rate an axillären Lymphknotenrezidiven und schlussendlich das Überleben. Die Resultate der hierzu vorliegenden randomisierten Studien scheinen bei relativ kurzer Nachkontrollzeit nicht zu einer Zunahme der Rezidive zu führen.

Methode der Sentinel-Lymphknotenbiopsie

In einer Metaanalyse von 69 Studien konnte gezeigt werden, dass die kombinierte Methode (Injektion eines Radionuklids plus eines Farbstoffes) die Identifikationsrate anhebt und die Falsch-negativ-Rate senkt.[3] Zudem ist die Lernkurve für den Operateur mit der kombinierten Methode flacher. Intraoperativ sollen alle radioaktiven, angefärbten oder palpatorisch suspekten Lymphknoten exzidiert werden. In der NSABP-32 Studie waren 17,8% der lediglich palpatorisch suspekten Lymphknoten, welche jedoch weder radioaktiv noch blau waren, histologisch tumorbefallen. Somit muss die kombinierte Methode als Standard bezeichnet werden.

Ein weiterer Grund für die Durchführung der relativ teuren Radionuklid-Methode zusätzlich zur Farbstoffmethode ist die Lernkurve der Operateure. Diese ist mit der kombinierten Methode flacher als bei der Farbstoffmethode, die Variabilität der Detektionsraten ist niedriger. In der NSABP-B-32-Studie, in welcher 233 Operateure mit der kombinierten Technik arbeiteten, nahm die Detektionsrate während der ersten 50 Sentinel-Lymphknotenbiopsien signifikant zu, die Versagerrate betrug jedoch initial lediglich 5%.[5] Auch in der britischen ALMANAC-Studie lag die Detektionsrate von 13 Operateuren während der 40 Patientinnen umfassenden Validierungsphase zwischen 92,5 und 100%.[7]

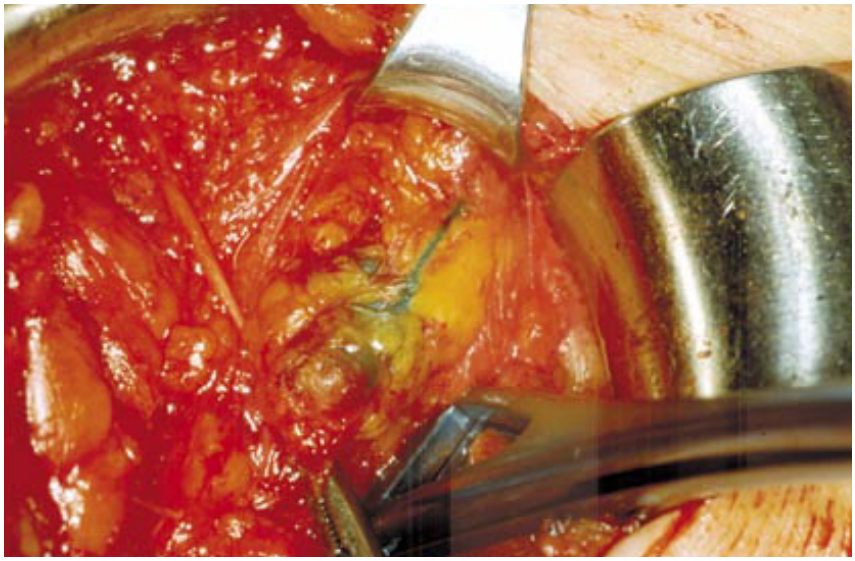


Abb.: Sentinel-Lymphknoten mit blau gefärbten Lymphgefässen

Bezüglich Indikation der SLNB besteht Einigkeit, dass diese nur bei klinisch nicht suspekten axillären Lymphknoten erfolgen soll. Bezüglich anderer Indikationen beziehungsweise Kontraindikationen besteht aufgrund unsicherer Datenlage weniger Konsens.

Axilläre Rezidive

Studie	Referenz	n	Nachkontrollzeit	Axilläres Rezidiv
Swiss AGO (<3cm)	unpubliziert	449	31 Monate	1,2%
Naik (bis T3)	12	2.340	31 Monate	0,12%
Veronesi (<2cm)	11	953	38 Monate	0,43%
Reitsamer (bis T2)	13	116	22 Monate	0%
Chung (med 1,2cm)	14	206	26 Monate	1,5%
Jeruss	15	592	27 Monate	0,3%
Blanchard	16	685	29 Monate	0,1%
ALMANAC	1	374	12 Monate	0,3%

Tab. 3: Rate an axillären Rezidiven nach alleiniger Sentinel-Lymphknotenbiopsie

Tumorgrösse

Bisher wurden zwei randomisierte Studien mit Tumorrezidiv als Endpunkt publiziert: eine italienische mit 516 Patientinnen, welche Tumore bis 2cm Durchmesser einschloss, und eine britische mit 991 Patientinnen und Tumoren bis 5cm Durchmesser als Einschlusskriterium.[1, 2]

Die italienische Studie mit einer Nachkontrollzeit von 46 Monaten bewies die Gleichwertigkeit der SLNB gegenüber der axillären Lymphonodektomie. In der Gruppe mit axillärer Lymphonodektomie traten 23 brustkrebsspezifische Ereignisse auf und in der SLNB-Gruppe 14.[2] Somit ist die Indikation der SLNB bis zu einem Tumordurchmesser von 2cm gut belegt.

Die britische ALMANAC Studie schloss 1.031 Patientinnen mit T1- bis T3-Tumore ein.[1] Bei einer mittleren Nachkontrollzeit von 12 Monaten trat in der SLNB-Gruppe ein axilläres Rezidiv auf und in der Gruppe SLNB plus axilläre

Auswirkungen der Markierungsmethode

	Studien	Identifikations-rate (p=0,007)	Falsch-neg. (p=0,047)
Blau alleine	18	81,1%	10,9%
Radionuklid alleine	16	89,2%	8,8%
Kombiniert	34	91,9%	7%

Tab. 4: Identifikationsrate und Falsch-negativ-Rate nach Methode der Markierung des Sentinel-Lympknotens[3]

Lymphonodektomie vier. Somit steigt der Tumordurchmesser, für welchen noch eine SLNB empfohlen werden kann, stetig an. Die American Society of Clinical Oncology empfahl 2005, die SLNB bei Tumoren bis zu einem Durchmesser von 5cm durchzuführen.[6]

Multifokale und multizentrische Primärtumore

Aus der Validierungsphase der ALMANAC-Studie liegen jetzt Daten zu multifokalen Tumoren vor, da 75 von 634 Tumoren histologisch Multifokalität zeigten, obwohl multifokale Tumore in der Bildgebung eigentlich ein Ausschlusskriterium waren. Die Rate an falsch-negativen Sentinel-Lymphknoten war bei den multifokalen Tumoren mit 8,8% nicht signifikant höher als bei den unifokalen Tumoren (7,2%).[8] Somit scheint die Zuverlässigkeit der SLNB bei multifokalen Tumoren akzeptabel, wobei die Deutsche Gesellschaft für Senologie die Multifokalität als eine optionale Indikation ansieht, welche individuell zu stellen ist, da die Datenlage hierzu noch dünn ist.[9]

Drei Studien evaluierten die Falsch-negativ-Rate der SLNB bei multizentrischen Karzinomen. Eine neue österreichische Studie mit 142 Patientinnen zeigt eine hohe Zuverlässigkeit der SLN mit einer falsch-negativ-Rate von 4,1%, wobei das Radionuklid und der Farbstoff subareolär gespritzt wurden.[10] Die Evidenz ist jedoch zu gering, um bei Multizentrizität die SLNB für die Routine empfehlen zu können.

Sentinel-Lymphknotenbiopsie bei DCIS

Beim kleinen, mammographisch entdeckten duktalen Carcinoma in situ (DCIS) besteht Einigkeit, dass keine Lymphonodektomie erfolgen soll, da die Prognose nach Exzision eines DCIS ohne axilläre Lymphonodektomie exzellent ist. Somit soll eine SLNB nur bei ausgedehntem DCIS mit hohem Risiko einer Invasion erwogen werden; das heisst, bei Ausdehnung des DCIS über 4cm, wenn aufgrund der Ausdehnung eine Mastektomie indiziert werden muss, oder bei grossem, palpablem DCIS. Allerdings besteht keine Evidenz für den Nutzen einer solchen Strategie.

Sentinel-Lymphknotenbiopsie nach neoadjuvanter Chemotherapie

Es gibt zu wenig und zu unterschiedliche Daten, um die SLNB nach primärer Chemotherapie empfehlen zu können. Somit bleibt die SLNB nach neoadjuvanter Chemotherapie klinischen Studien vorbehalten.

Literatur:

[1] *Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, Goyal A, Newcombe RG, Dixon JM, Yiangou C, Horgan K, Bundred N, Monypenny I, England D, Sibbering M, Abdullah TI, Barr L, Chetty U, Sinnett DH, Fleissig A, Clarke D. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. J Natl Cancer Inst 2006; 98: 599-609*

[2] *Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrida S, Galimberti V, Intra M, Veronesi P, Robertson C, Maisonneuve P, Renne G, De Cicco C, De Lucia F, Gennari R. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. N Engl J Med 2003; 349: 546-553*

[3] *Kim T, Giuliano AE, Lyman GH. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma: a metaanalysis. Cancer 2006; 106: 4-16*

[4] *Wong SL, Edwards MJ, Chao C, Tuttle TM, Noyes RD, Carlson DJ, Cerrito PB, McMasters KM. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: impact of the number of sentinel nodes removed on the false-negative rate. J Am Coll Surg 2001; 192: 684-689*

[5] *Julian TB, Krag D, Brown A, Anderson S, Harlow S, Ashikaga T, Weaver D, Miller B, Jalovec L, Frazier T, Noyes RD, Robidoux A, Scarth H, Mammolito D, McCready D, Mamounas E, Constantino J, Bryant J, Wolmark N. Preliminary technical results of NSABP B-32, a randomised phase III clinical trial to compare sentinel node resection to conventional axillary dissection in clinically node-negative breast cancer patients. (Abstract) Breast Cancer Res and Treat 2004: 88 (Supplement 1); S11*

[6] *Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson AB 3rd, Bodurka DC, Burstein HJ, Cochran AJ, Cody HS 3rd, Edge SB, Galper S, Hayman JA, Kim TY, Perkins CL, Podoloff DA, Sivasubramaniam VH, Turner RR, Wahl R, Weaver DL, Wolff AC, Winer EP; American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. J Clin Oncol. 2005; 23: 7703-7720*

[7] *Clarke D, Newcombe RG, Mansel RE. The learning curve in sentinel node biopsy: the ALMANAC experience. Ann Surg Oncol. 2004; 11: 211S-215S*

[8] *Goyal A, Newcombe RG, Mansel RE. Sentinel lymph node biopsy in patients with multifocal breast cancer. Eur J Surg Oncol. 2004; 30: 475-479*

[9] *Kuehn T, Bembenek A, Decker T, Munz DL, Sautter-Bihl ML, Untch M, Wallwiener D; Consensus Committee of the German Society of Senology. A concept for the clinical implementation of sentinel lymph node biopsy in patients with breast carcinoma with special regard to quality assurance. Cancer. 2005; 103: 451-461*

[10] *Knauer M, Konstantiniuk P, Haid A, Wenzl E, Riegler-Keil M, Pöstlberger S, Reitsamer R, Schrenk P. Multicentric Breast Cancer: a new indication for sentinel node biopsy – a multi-institutional validation study. J Clin Oncol. 2006; 24: 3374-3380*

[11] *Veronesi U, Galimberti V, Mariani L, Gatti G, Paganelli G, Viale G, Zurrida S, Veronesi P, Intra M, Gennari R, Rita Vento A, Luini A, Tullii M, Bassani G, Rotmensz N. Sentinel node biopsy in breast cancer: early results in 953 patients with negative sentinel node biopsy and no axillary dissection. Eur J Cancer. 2005; 41: 231-237*

[12] *Naik AM, Fey J, Gemignani M, Heerdt A, Montgomery L, Petrek J, Port E, Sacchini V, Sclafani L, VanZee K, Wagman R, Borgen PI, Cody HS 3rd. The risk of axillary relapse after sentinel lymph node biopsy for breast cancer is comparable with that of axillary lymph node dissection: a follow-up study of 4008 procedures. Ann Surg. 2004; 240: 462-468*

[13] *Reitsamer R, Peintinger F, Prokop E, Menzel C, Cimpoca W, Rettenbacher L: Sentinel lymph node biopsy alone without axillary lymph node dissection-follow up of sentinel lymph node negative breast cancer patients. Eur J Surg Oncol. 2003; 29: 221-223*

[14] *Chung MA, Steinhoff MM, Cady B. Clinical axillary recurrence in breast cancer patients after a negative sentinel node biopsy. Am J Surg. 2002; 184: 310-314*

[15] *Jeruss JS, Winchester DJ, Sener SF, Brinkmann EM, Bilimoria MM, Barrera E Jr, Alwawi E, Nickolov A, Schermerhorn GM, Winchester DJ. Axillary recurrence after sentinel node biopsy. Ann Surg Oncol. 2005; 12: 34-40*

[16] *Blanchard DK, Donohue JH, Reynolds C, Grant CS. Relapse and morbidity in patients undergoing sentinel lymph node biopsy alone or with axillary dissection for breast cancer. Arch Surg. 2003; 138: 482-487*

Autor:
PD Dr. med. Mathias K. Fehr
Klinik für Gynäkologie
Universitätsspital Zürich
Frauenklinikstrasse 10, 8091 Zürich
Tel.: 01/255 57 07, Fax: 01/255 44 33
frch030630

Mammakarzinom

Nutzen-Risiko-Relation: Anastrozol versus Tamoxifen

Postmenopausale Patientinnen mit hormonrezeptorpositivem Mammakarzinom rezidivieren seltener, wenn sie adjuvant einen Aromatasehemmer der dritten Generation erhalten. Immer wieder diskutiert wird jedoch deren Einfluss auf den Knochenstoffwechsel. Aktuelle Ergebnisse eines Subprotokolls der ATAC(Anastrozol, Tamoxifen, Alone or in Combination)-Studie zeigen, dass die Knochendichte unter dem Aromatasehemmer Anastrozol zwar abnimmt, aber nur bei einer Minderheit der osteopenischen Patientinnen zur Osteoporose führt.

Die ATAC-Studie war die erste grosse randomisierte Phase-III-Vergleichsstudie, die bei postmenopausalen Patientinnen mit hormonrezeptorpositivem frühem Mammakarzinom den adjuvanten Upfront-Einsatz eines Aromatasehemmers mit der adjuvanten fünfjährigen Tamoxifen-Gabe verglichen hat. Die Studie ergab statistisch signifikante Wirksamkeitsvorteile für Anastrozol (Arimidex®). Der Aromatasehemmer reduzierte unter anderem das Rezidivrisiko der Patientinnen statistisch signifikant (ATAC Trialists' Group, Lancet 2005, 365: 60–62). Darüber hinaus traten unter Anastrozol im Vergleich zur Tamoxifen-Behandlung seltener gynäkologische Komplikationen oder vaskuläre Ereignisse auf. Die mediane Nachbeobachtungszeit der Studie betrug ca. fünf Jahre (68 Monate).

Diskussion um Knochenstoffwechsel

Aufgrund des Wirkmechanismus der Aromatasehemmer (Östrogensuppression) kann es jedoch zu einer Abnahme der Knochendichte kommen. Um die klinische Relevanz dieses Effekts zu validieren, wurde im Rahmen der ATAC-Studie ein Subprotokoll initiiert. Die Ergebnisse stellte Prof. Robert Coleman, Universität Sheffield, Grossbritannien, auf der diesjährigen ASCO-Jahrestagung vor. In die Auswertung gingen die Daten von 167 Patientinnen (Anastrozol n=81; Tamoxifen n=86) ein, bei denen die Knochendichte an der Lendenwirbelsäule und an der Hüfte nach ein, zwei und fünf Jahren gemessen wurde. Ausserdem wurden verschiedene Knochenresorptionsmarker als Indikator für den Knochenumsatz gemessen. Keine der Frauen wurde mit einem Bisphosphonat behandelt.

Wie zu erwarten, nahm die Knochendichte unter der Behandlung mit dem Aromatasehemmer ab, während unter Tamoxifen kein Knochendichteverlust beobachtet wurde. Im Vergleich zum Ausgangswert hatte sich die Knochendichte unter Anastrozol nach fünf Jahren an der Lendenwirbelsäule und der Hüfte statistisch signifikant verringert (jeweils p<0,0001). Die Werte der Knochenstoffwechselmarker NTX (Knochenresorption) bzw. ALP (Knochenformation) waren im Vergleich zum Ausgangswert erhöht.

Klinische Relevanz relativiert sich

Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse relativiert sich laut Coleman jedoch, da sich bei keiner der Patientinnen mit normaler Knochendichte bei Therapiebeginn eine Osteoporose entwickelte (Tab.). An der Lendenwirbelsäule war der Knochen-

Veränderung der Knochendichte nach 5 Jahren

Ausgangswert	Status der Knochendichte nach 5 Jahren	Anastrozol (n=81)	Tamoxifen (n=86)
Knochendichte normal	normal	12 (15%)	16 (19%)
	osteopenisch	14 (17%)	3 (3%)
	osteoporotisch	0	0
	keine Angaben	6 (7%)	13 (15%)
osteopenisch	normal	1 (1%)	4 (5%)
	osteopenisch	21 (26%)	21 (24%)
	osteoporotisch	4 (5%)	1 (1%)
	keine Angaben	21 (26%)	22 (26%)

Quelle: mod. nach Coleman, Proc ASCO 2006, 511a

Tab.: Keine Patientin mit normaler Knochendichte vor Therapiebeginn entwickelte unter der 5-jährigen adjuvanten Behandlung mit Anastrozol eine Osteoporose

dichteverlust in den ersten beiden Jahren am höchsten und verringerte sich dann im weiteren Behandlungsverlauf. Insgesamt entwickelten fünf Patientinnen eine Osteoporose, darunter auch eine Patientin, die mit Tamoxifen behandelt wurde. Alle diese Patientinnen waren jedoch bei Therapiebeginn bereits osteopenisch, wie Coleman betonte. Zu Knochenfrakturen kam es bei 11% der Anastrozol- und 7,7% der Tamoxifen-Patientinnen (p<0,0001). Entscheidend ist laut Coleman die klinische Relevanz des Knochendichteverlusts, die bei Patientinnen mit initial normaler Knochendichte nicht gegeben scheint. Coleman empfiehlt daher vor Therapiebeginn eine Knochendichtemessung: „Risikopatientinnen lassen sich so im Vorfeld identifizieren und entsprechend behandeln."

Signifikanter Überlebensvorteil

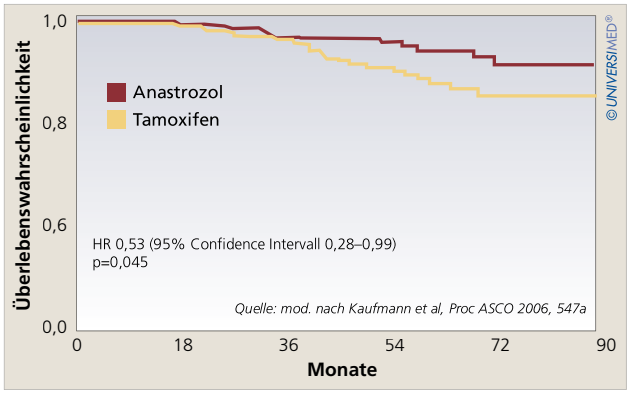
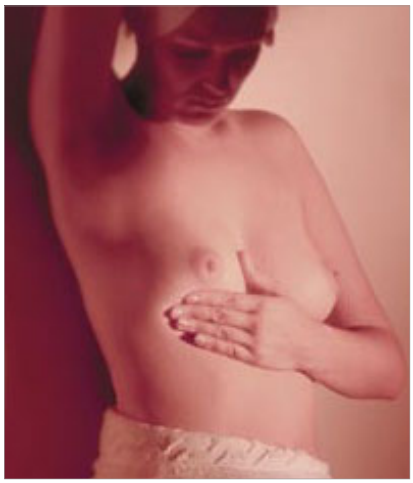


Abb.: Überlebenswahrscheinlichkeit (ITT-Analyse) unter Anastrozol versus Tamoxifen

Dem schloss sich Prof. Julie Gralow vom Fred Hutchinson Krebsforschungszentrum, Washington, USA, an. Erfreulich ist laut Gralow, dass Patientinnen mit normaler Knochendichte unter Anastrozol nicht osteoporotisch wurden und dass nur 5% der vor Therapiebeginn osteopenischen Patientinnen unter der 5-jährigen Behandlung mit dem Aromatasehemmer eine Osteoporose entwickelten. Dies deute darauf hin, dass nicht alle osteopenischen Patientinnen von Anfang an zusätzlich ein Bisphosphonat benötigten, sondern dass zunächst ein regelmässiges Monitoring der Knochendichte bei diesen Patientinnen ausreiche und auf den positiven Effekt der Aromatasehemmer – signifikante Reduktion der Rezidivrate – nicht verzichtet werden muss. Der zusätzliche Einsatz eines Bisphosphonats sollte sich an den ASCO-Empfehlungen orientieren (Hillner et al, JCO 2003, 21: 4042–57).

Switch auf Anastrozol bringt Überlebensvorteil

Postmenopausale Patientinnen mit hormonrezeptorpositivem Mammakarzinom, die bereits adjuvant mit Tamoxifen behandelt werden, profitieren davon, nach zwei Jahren für weitere drei Jahre auf Anastrozol umgestellt zu werden. Der sog. „Switch" auf den Aromatasehemmer hat sich bereits in mehreren klinischen Studien der 5-jährigen adjuvanten Tamoxifen-Behandlung als überlegen erwiesen und die Rezidivrate der Patientinnen jeweils statistisch signifikant reduziert. Auf dem letzten San Antonio Breast Cancer Symposium 2005 hatte eine grosse Metaanalyse der Studiengruppe um Prof. Walter Jonat, Universitätsfrauenklinik Kiel, einen signifikanten Überlebensvorteil für die auf Anastrozol umgestellten Patientinnen gezeigt (SABCS 2005, 18a). In die Metaanalyse waren die Daten von gut 4.000 postmenopausalen Patientinnen aus drei randomisierten Phase-III-Studien eingegangen (ARNO 95, ABCSG 8, ITA). Die Metaanalyse ergab eine relative Reduktion des Rezidivrisikos um 41% (HR 0,59; p<0,0001), des Sterberisikos um 29% (HR 0,71; p=0,038) und des Risikos für Fernmetastasen um 39% (HR 0,61; p=0,0015) (Jonat et al, SABCS 2005, 18a).



ARNO-95-Studie: Reduktion des Rezidivrisikos

Auf der diesjährigen ASCO-Jahrestagung untermauert die aktuelle ITT-Analyse der ARNO-95-Studie, deren Daten seinerzeit ebenfalls in obige Metaanalyse eingegangen waren, die Vorteile des Switchs von Tamoxifen auf Anastrozol bei postmenopausalen Patientinnen mit frühem hormonrezeptorpositivem Mammakarzinom (Kaufmann et al, Proc ASCO 2006, 547a). Die Ergebnisse zeigen nach Umstellung auf Anastrozol eine Reduktion des Rezidivrisikos um 34% (HR 0,66; p=0,049). Hochgerechnet ergibt sich eine krankheitsfreie Überlebensrate nach drei Jahren von 93,5% im Vergleich zu 89,3% unter Tamoxifen. Die signifikante Reduktion der Rezidivrate schlug sich in einer signifikanten Verbesserung der Überlebensrate nieder (Abb.). Das relative Sterberisiko wurde durch die Umstellung auf Anastrozol halbiert (HR 0,53; p=0,045).

Vorteile für Anastrozol zeigten sich auch bei der Verträglichkeit. Schwere Nebenwirkungen traten bei den auf Anastrozol umgestellten Patientinnen seltener auf (22,7% vs. 30,8%; p=0,0065). Dies lag insbesondere an der deutlich höheren Rate schwerer Endometriumveränderungen unter Tamoxifen (15,9% vs. 4,5%). Nach Angabe der Autoren sind die Ergebnisse ein weiterer Hinweis darauf, dass eine 5-jährige Tamoxifen-Gabe bei postmenopausalen Patientinnen mit hormonrezeptorpositivem Mammakarzinom nicht mehr als optimale adjuvante Therapie angesehen werden kann.

Literatur:
[1]*Coleman et al, Proc ASCO 2006, 511a*
[2]*McCloskey et al, Proc ASCO 2006, 555a*
[3]*Kaufmann et al, Proc ASCO 2006, 547a*

Bericht: Dr. Birgit-Kristin Pohlmann

Quelle: 42nd Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO), 2.–6. Juni 2006, Atlanta
frch030633

Tipps für die Praxis

Was muss man bei Investitionen beachten?

Investitionen sind vor allem bei der Neugründung einer Praxis ein wichtiges Thema. Alle Entscheidungen müssen gründlich überdacht, verschiedene Varianten müssen überprüft und mehrere Angebote eingeholt werden. Dies nimmt einige Zeit in Anspruch, ermöglicht aber eine intensive Auseinandersetzung mit Chancen und Risiken in der Zukunft.

Wichtig ist dabei, Ziele klar zu definieren und zu konkretisieren. Das erleichtert es, die notwendigen Handlungen zur Erreichung dieser Ziele festzulegen, die geplanten Ziele nach einer gewissen Anlaufzeit mit dem momentanen Zustand der Praxis vergleichen zu können, und bei unerwünschten Abweichungen davon können Gegenmassnahmen gesetzt werden.

Unter einer Investition versteht man die langfristige Bindung von Kapital, das zur Erwirtschaftung zukünftiger Erträge verwendet wird. Grundsätzlich unterscheidet man drei verschiedene Arten der Investition:

- Sachinvestitionen, z.B. Grundstücke, Anlagen, Vorräte, Fremdleistungen
- Finanzinvestitionen, z.B. Forderungen, Beteiligungen
- Immaterielle Investitionen, z.B. Software, Ausbildung, Sozialleistungen

Typisch für eine Investition ist es, dass die finanziell gebundenen Mittel nach und nach durch die Verwendung der angeschafften Geräte wieder freigesetzt werden. Bei immateriellen Investitionen gilt als besonderes Merkmal, dass zwar die erforderlichen Auszahlungen feststellbar, die durch die Investition erzielten Einnahmen aber nicht zurechenbar sind.

Zur besseren Beurteilung von Investitionsentscheidungen wurden verschiedene Verfahren entwickelt, mit Hilfe derer Investitionen leichter verglichen werden können. Wir wollen Ihnen hier einen kurzen Überblick geben über die wichtigsten von ihnen.

Cashflow-Analyse

Mit Hilfe des Cashflows, ein Synonym für die Ein- und Auszahlungen, lassen sich Rückschlüsse auf das Innenfinanzierungspotenzial eines Unternehmens ziehen. Daher ist eine Cashflow-Analyse besonders zur längerfristigen Unternehmensbeurteilung und Investitionsplanung geeignet.

Rentabilität

Ob eine Investition rentabel ist, bestimmt der Ertrag. Rentabilität ist das prozentuale Verhältnis des Gewinnes zum eingesetzten Kapital. Um bereits vorab zu prüfen, ob eine Investition erfolgreich sein wird, lohnt es sich, eine Rentabilitätsrechnung durchzuführen. Hierbei erfolgt eine Gegenüberstellung der jährlich zu erwartenden Gewinne und des eingesetzten Kapitals. Zum Vergleich wird eine Investitionsalternative herangezogen, die die höchste Rentabilität (Verzinsung) aufweist, wobei ein unterschiedlich hoher monetärer Einsatz für die Investitionen anzugleichen ist.

Investitionsplan

Grundsätzlich ist zwischen völlig unabhängigen Investitionen, bei denen der eigene absolute Vorteil oder Nutzen als Beurteilungskriterium herangezogen wird, und Investitionen, die abhängig sind von Geräten oder Equipment, das bereits vorhanden ist, zu unterscheiden. In diesem Falle ist sowohl der eigene Vorteil als auch der relative Vorteil oder Nutzen zu berücksichtigen.

Die Wahlmöglichkeiten bei Investitionen beschränken sich allerdings nicht nur auf Ja oder Nein, sondern auch auf den Zeitpunkt des Kaufs.

Ebenfalls zu bedenken ist, dass Investitionen mit vielen Unternehmensteilbereichen zusammen hängen, wie Finanzierung und Beschaffung, aber auch Produktion, Absatz und Personal. Daher muss entsprechend koordiniert werden, wer, wann, wie, warum mit der Investition zu tun hat und effizient dazu beitragen kann, sie erfolgreich in die Alltagsrealität einzugliedern. ■

Autor: Dr. Oliver Ginthör
MEDManagement
Wirtschaftstreuhandgesellschaft mbH
Bösendorferstrasse 9
1010 Wien
frch030637

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☑ Medizintechnik-Produkte

Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik

Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH

Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH

InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☑ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

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

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum **Disclaimers & Copyright** **Datenschutzerklärung**