

In dieser Ausgabe:

Thema

Vulvodynie

Syndrom der „brennenden Vulva“

Rückenmarkstimulation in der
Behandlung von Vulvodynie?

Behandlung des vulvären Vesti-
bulitis-Syndroms durch lokal-
anästhetische Nervenblockade
auf mehreren Ebenen

„Vulvostomatodynie“ – brennende
Schmerzen in Mund und Vulva

Fachliteratur

Hormonelle Besonderheiten bei
Prämenstrueller Dysphorischer
Störung (PMDS)

Hormontherapie und posturale
Balance bei älteren Frauen

Thema

Früher Brustkrebs

Einfluss der Tumorbiologie auf
Metastasierung, Früherkennung
und Rezidivierung

Wann sollte bei duktalem Carci-
noma in Situ (DCIS) eine Sentinel-
Lymphknoten-Biopsie in Betracht
gezogen werden?



auch im Internet: www.topgyn.info

Thema: Vulvodynie

- 4_Syndrom der „brennenden Vulva“
- 7_Rückenmarkstimulation in der Behandlung von Vulvodynie?
- 8_„Behandlung des vulvären Vestibulitis-Syndroms durch lokalanästhetische Nervenblockade auf mehreren Ebenen
- 8_Humane Papillomaviren (HPV) doch mögliche Ursache von Vulvodynie?
- 9_„Vulvostomatodynie“ – brennende Schmerzen in Mund und Vulva

Fachliteratur

- 10_Hormonelle Besonderheiten bei Prämenstrueller Dysphorischer Störung (PMDS)
- 11_Hormontherapie und posturale Balance bei älteren Frauen
- 11_Welche Maßnahmen zur Abklärung postmenopausaler Blutungen bevorzugen Patientinnen?
- 12_Wie beeinflusst Adipositas die Veränderung des Sexualsteroid-Status vor und in der frühen Pubertät?
- 13_PCOS: Intrinsische ovarielle Anomalien
- 14_Beziehung zwischen Sexualhormonen, SHBG und dem Fortschreiten der subklinischen Atherosklerose bei postmenopausalen Frauen

Thema: Onkologie

- 16_Früher Brustkrebs
Einfluss der Tumorbiologie auf Metastasierung, Früherkennung und Rezidivierung

Fachliteratur

Mammakarzinom

- 23_Wann sollte bei duktalem Carcinoma in Situ eine Sentinel-Lymphknoten-Biopsie in Betracht gezogen werden?

Kongresse/Berichte

- 24_Jahresbilanz der Reproduktionsmedizin:
Stabile Erfolgsraten, obwohl die therapierten Paare immer älter werden
- 24_Umwelteinflüsse und männliche Fruchtbarkeit
- 25_Ansätze für eine „Impfung“ gegen Autoimmunorchitis
- 25_Immundiagnostik und -therapie bei Sterilität:
Urteil weitgehend negativ
- 25_Verlängerte Kultur bei IVF/ICSI doch nicht vorteilhaft
- 26_Ernährung und Fruchtbarkeit
Allzu viel ist ungesund: Gilt bei Männern auch für Sojaprodukte
- 26_Abstinenz vor IVF: wie lange ist optimal?
- 26_Fertilität nach Krebs
Für Onkologen auch bei jüngeren Frauen kaum Beratungsthema
- 27_ASS-Propylaxe bei IVF-Versagern unwirksam
- 27_Assistierte Reproduktion
Polymorphismus im Progesteronrezeptor-Gen schmälert Erfolgsraten
- 27_„The Fast Track“



4__Vulvodynie



16__Früher Brustkrebs

Pharmaforum

- 23_Anastrozol und Fulvestrant konform mit den neuen Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO)
- 28_Sexualprobleme mit Empathie professionell aufdecken
- 29_EU-Zulassung für IIVEMEND® zur Prävention von Übelkeit und Erbrechen nach Chemotherapie
- 29_Der Verhütungsring setzte neue Maßstäbe bei der hormonellen Kontrazeption
- 30_Optimierung des Anämiemanagements bei Chemotherapie-induzierter Anämie
- 31_Personalia



140__Kongressberichte

Impressum

Vulvodynie

Syndrom der „brennenden Vulva“



Patientinnen mit Vulvodynie haben chronische Empfindungsstörungen im Bereich der Vulva, die insbesondere durch Brennen, Stechen, Reizung oder Wundsein gekennzeichnet sind, ohne dass ein objektiver medizinischer Befund vorliegt. In seinen verheerenden Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patientinnen wird das Syndrom der „brennenden Vulva“ vielfach unterschätzt. Neuren Daten zufolge scheint es zudem erheblich häufiger vorzukommen als weithin angenommen wird. In der Ätiologie der Vulvodynie spielen Anomalien der vestibulären Mukosa, der Beckenbodenmuskulatur und der schmerzregulierenden Systeme des Zentralnervensystems eine Rolle. Dementsprechend vielfältig ist das Spektrum mehr oder weniger Erfolg versprechender Therapien. Berichtet wurde über eine gewisse Wirksamkeit von kognitiver Verhaltenstherapie, physikalischer Therapie, Biofeedback, systemischen wie auch lokalen Pharmakotherapien, Elektrotherapie und Vestibulectomie.

Die Beschreibung des Krankheitsbildes einer exzessiven Schmerzempfindlichkeit der Vulva glauben archäologisch versierte Medizinhistoriker bereits aus den überlieferten Papyri des alten Ägyptens herauslesen zu können. In der wissenschaftlichen Literatur der Neuzeit mehren sich Berichte und Abhandlungen hierzu erst seit Anfang der 1980er Jahre.

Die heute gebräuchliche Definition der Vulvodynie wurde von der International Society for the Study of Vulvar Disease anlässlich des XVII World Congress 2003 in Brasilien verabschiedet. Danach trifft die Diagnose Vulvodynie nur bei Patientinnen mit entsprechender Schmerzsymptomatik ohne erkennbare Läsion zu. Ferner wird zwischen zwei Subtypen unterschieden:

1. Vulväre Vestibulitis
2. Essenzielle (dysästhetische) Vulvodynie

Wesentlicher Unterschied ist die bei ersterem Subtyp auf das Vestibulum begrenzte gegenüber der beim zweiten Sybtyp generalisierten Sym-

ptomatik. Allerdings wird aufgrund erheblicher Überschneidungen diskutiert, ob es sich bei der lokalisierten Vestibulitis und der generalisierten essenziellen Vulvodynie unter Umständen doch nur um zwei Erscheinungsformen ein und desselben Symptomenkomplexes handelt [1].

Bei der Beschränkung auf zwei Subtypen der Vulvodynie werden infektiös bedingte Vulvaerkrankungen

Die heutige Definition der Vulvodynie umfasst nur noch die Symptomenkomplexe: lokalisierte und generalisierte vulväre Dysästhesie.

mit mykotischen, bakteriellen und viralen Pathogenen ausgegrenzt. Darüber hinaus finden vulväre Dermatosen wie bullöse Autoimmunerkrankungen, Lichen sclerosus, Psoriasis, Erythema exudativum multiforme und

erosiver Lichen ruber in der neuen Definition keine Berücksichtigung. Solche spezifischen Vulvaerkrankungen sind bei der Absicherung einer Vulvodynie vielfach differenzialdiagnostisch auszuschließen.

Vulväre Vestibulitis

Statt des zumeist verwendeten Begriffs „vulväre Vestibulitis“ bevorzugen manche Autoren die Bezeichnung „vulväre Vestibulodynie“, um damit zum Ausdruck zu bringen, dass die Symptomatik nicht primär entzündlich ist. Alternativ wird auch der Name „lokalisierte vulväre Dysästhesie“ verwandt. Wesentlich für diesen Subtyp der Vulvodynie ist die Begrenzung auf das Vestibulum vaginae, und dass die Schmerzsymptomatik provoziert (Berührung, Druck) ausgelöst wird. Jedes Eindringen in die Vagina (Geschlechtsverkehr, Verwendung von Tampons, gynäkologische Untersuchung) ist mit massiven Schmerzen verbunden. Auch der Druck, der durch enge Kleidung oder beim Fahrradfahren ausgeübt wird, löst vulväre Dysästhesie aus.

Bei der vulvären Vestibulitis liegt ein übersteigertes Schmerzempfinden vor.

Vulväre Vestibulitis ist durch die Symptome Dyspareunie, Allodynie (gesteigerte Schmerzempfindlichkeit) und Erythem gekennzeichnet [2].

Selbst die geringste Berührung – wie die mit einem Wattestäbchen – führt zu einem anhaltenden, brennenden Schmerz.

In der Umgebung der vestibulären Drüsenausführungsgänge finden sich unterschiedlich stark ausgeprägte Erytheme. Histologische Untersuchungen lassen eine oberflächliche Entzündungsreaktion mit einem überwiegend aus Lymphozyten und Plasmazellen bestehenden Infiltrat erkennen. Die unspezifische Entzündung ist im subepithelialen Bindegewebe in Umgebung der kleinen vestibulären Drüsen lokalisiert.

Essenzielle Vulvodynie

Die Symptomatik bei essenzieller Vulvodynie kann die gesamte Vulva einschließlich der Labia majora betreffen. Der Schmerz kann in die Harnröhre und die Perinealregion, gelegentlich bis in die anorektale Region ausstrahlen.

Kennzeichnend für essenzielle Vulvodynie sind Brennen oder Schmerzen, die nicht auf das Vestibulum beschränkt sind und ohne Berührung oder Druck auftreten können.

Die Beschwerden äußern sich als Brennen, Kribbeln oder stechender Schmerz und haben neuralgisch-diffusen Charakter. Sie treten chronisch permanent oder intermittierend zum

Teil ohne erkennbaren Auslösefaktor auf. Berührung der Vulva und Druck auf die Vulva lösen normalerweise keine Symptome aus, können aber deren Intensität verstärken. Wird hingegen Druck im Bereich des Tuber ischiadicum ausgeübt, treten Schmerzen auf, wie sie die Patientin oft auch im Sitzen verspürt. Linderung erfährt die Patientin im Stehen. Häufig klagen die Patientinnen über Erschöpfung, Schlaflosigkeit und Libidoverlust.

Bei einigen Patientinnen tritt monatlich ein Flare-Phänomen auf. Dieses Ansteigen der Schmerzempfindungen vor der Menstruation ist bei beiden Formen der Vulvodynie bekannt.

Prävalenz:

Weiter verbreitet als weithin angenommen

In den letzten Jahren wurde von einem deutlichen Anstieg an Vulvodynie-Erkrankungen berichtet. In einer jüngst veröffentlichten Telefonumfrage bei 1 000 US-amerikanischen Frauen im Alter zwischen 18 und 80 Jahren wurde ermittelt, dass 3,8 % der Frauen aktuell unter Vulvodynie litten, und dass 9,9 % der Frauen zumindest irgendwann in ihrem Leben Vulvodynie-Symptome verspürt hatten [3]. Da in dieser Erhebung auch sehr junge Frauen befragt wurden könnte die kumulative Prävalenz von Vulvodynie durchaus noch höher liegen.

Betroffen von vulvärer Vestibulitis sind überwiegend Frauen im gebärfähigen Alter. Grundsätzlich kann die Erkrankung jedoch in jedem Alter auftreten – gelegentlich schon im Mädchenalter. Je nachdem, ob die Beschwerden bereits bei der erstmaligen Aufnahme sexueller Aktivität auftreten oder sich erst nach einer Zeit beschwerdefreier sexueller Aktivität bemerkbar machen, differenzieren manche Autoren zwischen primärer und sekundärer Vulvodynie. Aktuelle Daten von Jantos und Burns (2007) zeigen, dass bei Patientinnen mit primärer Vulvodynie die Beschwerden ca. sechs Jahre früher auftreten als

bei Patientinnen mit sekundärer Vulvodynie (19 vs. 25 Jahre). Für Vulvodynie insgesamt – mit überwiegend sekundären Formen – wurde eine Altersverteilung für den Beschwerdebeginn mit einem Maximum bei ca. 23 Jahren ermittelt (Abb. 1) [4].

Die essenzielle Vulvodynie tritt erst bei Frauen in der Peri- und Postmenopause auf [5]. In solchen Fällen kann es zu Fehldiagnosen mit Atrophieerscheinungen aufgrund von Estrogenmangel kommen.

Ätiologie:

Zahlreiche Ansätze aber kaum Gesichertes

Bei der Vulvodynie handelt es sich um ein nicht spezifisches Syndrom, dessen Ursache im Wesentlichen nicht bekannt ist. Allerdings gibt es eine Reihe von Theorien, die sich gegenseitig nicht unbedingt ausschließen müssen.

Vor noch nicht allzu langer Zeit wurden der Vulvodynie zugrunde liegende psychologisch bedingte Sexualstörungen propagiert. Diese Auffassung ließ sich jedoch in klinischen Untersuchungen nicht schlüssig belegen. Auch Frauen, die in ihrer Kindheit sexuell missbraucht worden sind, waren unter den Patientinnen mit Vulvodynie in Studienkollektiven nicht überrepräsentiert.

Pathogene wie *Candida albicans* und humane Papillomaviren wur-

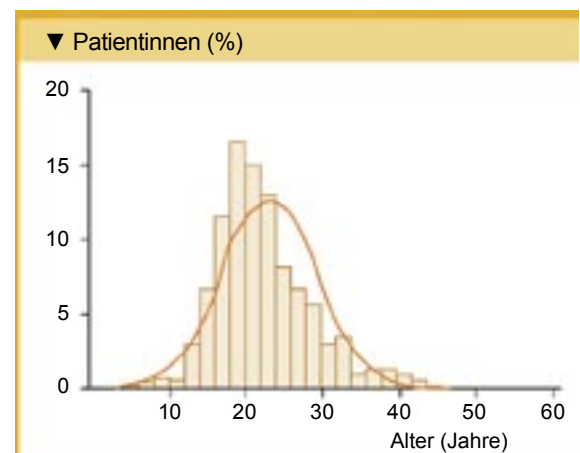


Abb. 1: Verteilung der Patientinnen mit Vulvodynie nach Alter beim erstmaligen Auftreten der Symptome (nach Jantos M und Burns NR, 2007).

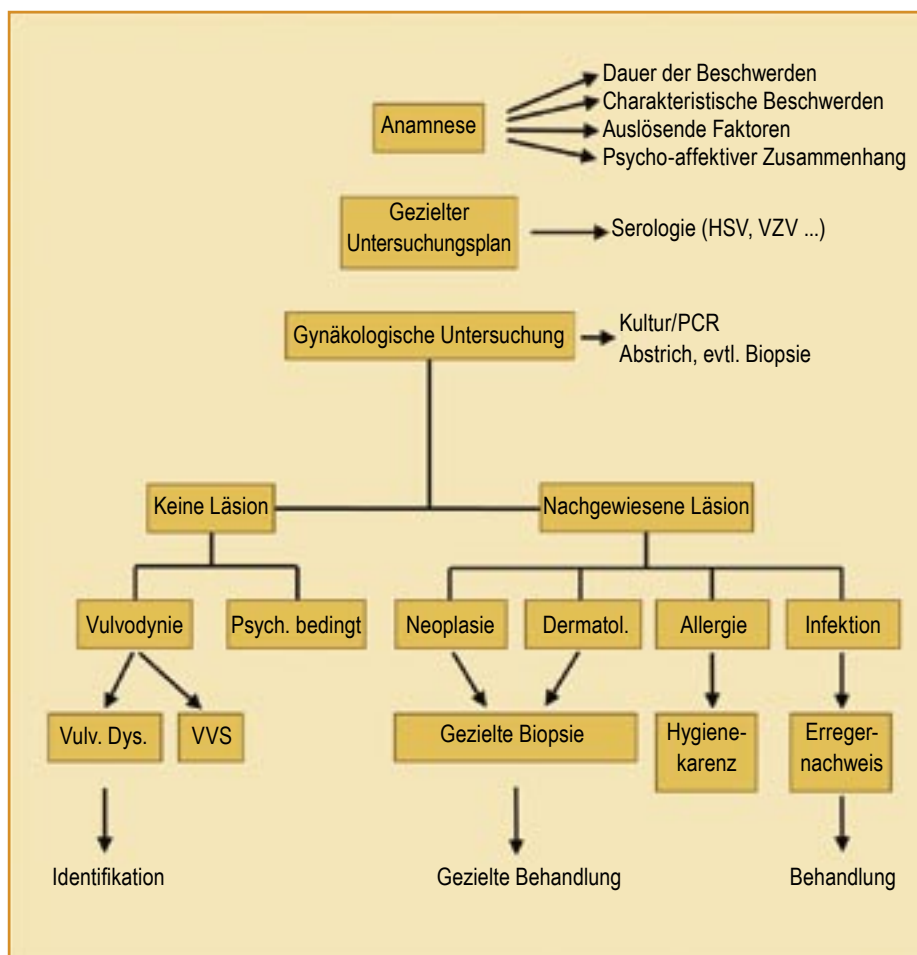


Abb. 2: Algorithmus zum diagnostischen Vorgehen bei Patientinnen mit vulvären Schmerzen. VVS = vulvares Vestibulitis-Syndrom (nach Gerber S, Hirrlinger B. 2005 [10]).

den als Ursache von Vulvodynie in Betracht gezogen, ließen sich aber mit großer Sicherheit ausschließen, bzw. es konnten keine Beweise für einen kausalen Zusammenhang erbracht werden.

Vulvodynie wurde (wird) als entzündlicher Krankheitszustand angesehen. Neuesten Befunden zufolge werden im vulvären Gewebe bei Patientinnen mit Vulvodynie entzündungs-vermittelnde Zytokine wie Interleukin-1 α , Interleukin-1 β und Tumornekrosefaktor- α im Gegensatz zu vorausgegangenen Berichten [6] aber nicht vermehrt exprimiert [7]. Andererseits sind der vestibulären Mukosa eine Vermehrung der kutanen Nerven und der Mastzellen beschrieben worden, die eine Beteiligung entzündlicher Prozesse

an der Entwicklung von Vulvodynie nahe legen [8].

In letzter Zeit stehen neuropathische Schmerzen im Mittelpunkt der Ursachenforschung [9]. Diese sind im Gegensatz zu nozizeptiven Schmerzen auf eine direkte Schädigung zentraler oder peripherer Anteile des Nervensystems zurückzuführen.

Diagnose; Zunächst alles andere ausschließen

Wenn sich Frauen mit zumeist recht unspezifischen vulvovaginalen Symptomen in ärztliche Behandlung begeben, ist der Verdacht auf Vulvodynie zunächst nicht unbedingt naheliegend. In dem meisten Fällen ist schon eher eine Infektion mit *Candida albicans*

in Betracht zu ziehen, obwohl die Beschwerden dabei primär durch Juckreiz verursacht werden. Bei der Inspektion des Genitale ist Vulvodynie von vulvarem Juckreiz durch das Fehlen von Reibe- und Kratzspuren abzugrenzen.

Auch durch Hautkrankheiten der Vulva und Vagina können Schmerzen hervorgerufen werden, die irrtümlicherweise manchmal als Vulvodynie interpretiert werden. Vaginale Erosionen bei Lichen planus, die zu einem entzündlichen Ausfluss führen, sind nicht selten die Ursache vulvären Schmerzes, der auf eine Kontaktdermatitis des vulvären Vestibulums oder des Introitus vaginae zurückzuführen sind.

Um bei der Abklärung vulvärer Schmerzen ein gezieltes Vorgehen sicherzustellen, wurde von Gerber und Hirrlinger (2005) ein diagnostischer Algorithmus propagiert (Abb. 2) [10].

Bei Vorliegen einer Vulvodynie reagieren Patientinnen mit einer vul-

Die Abgrenzung von Vulvodynie gegenüber neoplastischen, dermatologischen, allergischen und infektiösen Ursachen der Beschwerden ergibt durch das Fehlen einer entsprechenden Läsion.

vären Vestibulitis im Swab-Test mit einer schmerzhaften Überempfindlichkeit des Vestibulums insbesondere im Bereich der Bartholin-Drüsen. Mittels Vulvoskopie sind möglicherweise 3-10 mm große fokale Erytheme sichtbar.

Von Vulvodynie als Diagnose sollte erst ausgegangen werden, wenn die Symptomatik seit mindestens drei, eher aber sechs Monaten besteht.

Therapie: Erleichterung der Symptomatik anstreben

In der medikamentösen Behandlung neuropathischer Schmerzen nehmen

trizyklische Antidepressiva einen vorderen Rang ein. Sie gehören auch zur Standardtherapie bei Vulvodynie und verschaffen den meisten Patientinnen eine Linderung ihrer Beschwerden, sofern sie eine Dosis bis etwa 150 mg/d vertragen. Um Missverständnissen vorzubeugen, empfiehlt es sich, die Patientin auf die Indikation von Trizyklika auch bei Schmerzen ausdrücklich hinzuweisen.

Als Alternative zu den Trizyklika wird das Antikonvulsivum Gabapentin propagiert, das sich bei neuropathischen Schmerzen vielfach als wirksam erwiesen hat.

Zur symptomatischen Behandlung wurde auch die intramuskuläre Injektion von Botulinumtoxin empfohlen. Hierbei wird eine Linderung der Schmerzen durch Entspannung der perinealen Muskulatur erreicht.

Als operative Behandlungsmethoden werden die Vestibulectomie und

Sympathektomie nur als ultima Ratio in Betracht gezogen.

Behandlungsmethoden, die sich gegenwärtig noch im Versuchstadium befinden sind die Rückenmarkstimulation (siehe unten) und die lokalanästhetische Nervenblockade auf mehreren Ebenen (siehe S. 8).

Einige dieser und weiterer Therapieoptionen haben sich bis zu einem gewissen Grad als wirksam erwiesen. Die besten Erfolgsquoten wurden von der Vestibulectomie berichtet – bis zu 80 % auf kurze Sicht. Vorrangiges Ziel sollte es sein, der Patientin eine Erleichterung der Symptomatik zu verschaffen. *mai* ◀

Literatur:

- [1] Reed BD, Gorenflo DW, Haefner HK. 2003. Generalized vulvar dysesthesia vs. vestibulodynia. Are they distinct diagnoses? J Reprod Med 48:858-864.
[2] Friedrich EG Jr. 1987. Vulvar vestibulitis syndrome. J Reprod Med 32:110-114.

[3] Arnold LD, Bachmann GA, Rosen R, Rhoads GG. 2007. Assessment of vulvodynia symptoms in a sample of US women: a prevalence survey with a nested case control study. Am J Obstet Gynecol 196: 128e1-128e6.

[4] Jantos M, Burns NR. 2007. Vulvodynia. Development of a psychosexual profile. J Reprod Med 52:63-71.

[5] Bachmann G, Rosen RC. 2006. Vulvodynia and menopause. Menopause Management März/April S.14-21.

[6] Foster DC, Hasday JD. 1997. Elevated tissue levels of interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha in vulvar vestibulitis. Obstet Gynecol 89:291-296.

[7] Eva LJ, Rolfe KJ, MacLean AB, et al. 2007. Is localized, provoked vulvodynia an inflammatory condition? J Reprod Med 52:379-384.

[8] Bornstein J, Goldschmid N, Sabo E. 2004. Hyperinnervation and mast cell activation may be used as histopathologic diagnostic criteria for vulvar vestibulitis. Gynecol Obstet Invest 58:171-178.

[9] Edwards. 2003. New concepts in vulvodynia. Am J Obstet Gynecol 189:S24-S30.

[10] Gerber S, Hirtle B. 2004. Vulvodynie und Vulvovestibulitis. Gynäkologie 6/2004: 9-11.

Rückenmarkstimulation in der Behandlung von Vulvodynie?

Rückenmarkstimulation wird in letzter Zeit bei einer Reihe chronischer Schmerzsyndrome erfolgreich eingesetzt. Diese Methode erwies sich auch im Fall einer postmenopausalen Frau mit vulvovaginalem Brennen und tiefen Beckenschmerzen, die seit 15 Jahren ohne wesentliche Erleichterung medikamentös behandelt worden war, als erfolgreich (Nair AR, et al., 2008):

Die 57-jährige Patientin litt seit 15 Jahren unter andauerndem Brennen im vulvovaginalen Bereich in Verbindung mit Schmerzen, die tief in das Becken hinein ausstrahlten. Der Schmerz steigerte sich nach längerem Sitzen und bei anstrengenden Tätigkeiten. Aufgrund der Intensität der Symptome (sie bewertete sie auf einer visuellen Analogskala [VAS] mit 10 von 10 cm) war die Patientin seit 15 Jahren außerstande Geschlechtsverkehr zu haben, und vor acht Jahren musste sie sogar ihre Berufstätigkeit aufgeben. Zahlreiche vorausgegangene Behandlungen (verschiedene Pharmakotherapien und physikalische Therapie) hatten keine Erleichterung der Symptome gebracht.

90 %ige Linderung der Schmerzsymptomatik bereits beim Probelauf

Zunächst wurde eine Rückenmarkstimulation auf Probe durchgeführt. Die Elektroden des Stimulators (Leads) wurden der Frau in den Epiduralraum bei L3-4 implantiert. Danach wurden zwei Leads unter Fluoroskopie zu den S4-Nervenwurzeln dirigiert. Die proximalen Enden wurden mittels einer Seidennaht an der Haut befestigt.

Am zweiten Tag der Probebehandlung notierte die Patientin auf der VAS eine 90 %ige Besserung ihrer Beschwerden. Nach Entfernen der Probe-Leads kehrten die Schmerzen in nahezu alter Intensität zurück (9 von 10 cm auf der VAS).

Das Dauerimplantat wurde mit einem wieder aufladbaren Pulsgenerator in einer oberhalb vom linken Gesäß geschaffenen Tasche verbunden. Sieben Tage nach Inbetriebnahme betrug die Schmerzlinderung wiederum 90 %. Im weiteren Verlauf nach zehn Monaten pendelte sich der Schmerzscore bei 2 von 10 ein.

FAZIT: Mit Rückenmarkstimulation gelang es, einer Patientin mit Vulvodynie und tiefen Beckenschmerzen nach mehreren vorausgegangenen erfolglosen Therapien eine erhebliche Linderung ihrer Beschwerden zu verschaffen.

→ Chronische Schmerzzustände sind auf zellulärer Ebene mit Veränderungen der Freisetzung von Neurotransmittern verbunden. Damit eine Therapie Erfolg haben kann, muss das elektrische Gleichgewicht wieder hergestellt werden. *rm* ◀

Nair AR, Klapper A, Kushnerik V, et al. 2008. Spinal cord stimulator for the treatment of a woman with vulvovaginal burning and deep pelvic pain. Obstet Gynecol 111:545-547.

Behandlung des vulvären Vestibulitis-Syndroms durch lokalanästhetische Nervenblockade auf mehreren Ebenen

Frauen mit vulvarem Vestibulitis-Syndrom (Vestibulodynie) leiden überwiegend unter Dyspareunie. Das Repertoire der Therapieoptionen bei Vestibulodynie entbehrt bislang Behandlungsstrategien, die unter Zugrundelegung einer anormalen Schmerzamplifikation und zentraler Sensibilisierung auf die anästhetische Blockade sowohl peripherer als auch zentraler Nerven abzielen. In einer Pilotstudie sollte diesbezüglich eine Reihe von Nervenblockaden auf kaudal epiduraler, pudendaler und vestibulärer Ebene mittels Lokalanästhesie erprobt werden (Rapkin AJ, et al., 2007):

An der Studie beteiligten sich 27 Frauen, die zumindest seit zwei Jahren an Vulvodynie litten, und die durch medikamentöse und/oder chirurgische Behandlungsmethoden keine Besserung ihrer Beschwerden erfahren hatten. Die Studie bestand aus sechs Sitzungen mit fünf Behandlungen im Abstand von zwei bis drei Wochen und einem Follow-up-Termin nach acht bis zwölf Wochen.

Drei lokalanästhetische Nervenblockaden wurden in folgender Reihenfolge durchgeführt:

- Kaudal epiduraler Block (10 ml 0,2 %iges Ropivacain via Hiatus sacro-coccygeus);
- Transvaginaler Pudendusblock (beidseitig 5 ml 0,25 %iges Bupivacain);
- Transperineale vestibuläre Infiltration (10 ml 0,25 %iges Bupivacain bei sechs Uhr ins Vestibulum eingebracht wurde und anschließend nach beiden Seiten verteilt).

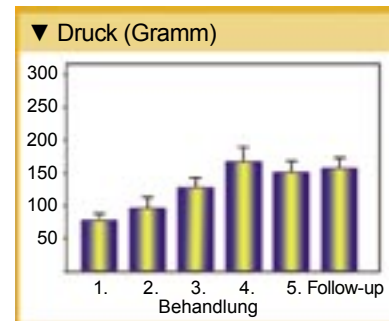
Die Schmerzschwelle und Schmerztoleranz wurden mit einem Vulvalgesiometer, einem Gerät zur Messung genitalen Druckschmerzes, ermittelt.

Deutliche Reduktion der Schmerzen beim Geschlechtsverkehr

Die Schmerzschwelle und Schmerztoleranz waren bei den Terminen drei bis sechs deutlich höher als zu Beginn des Behandlungsblocks (Abb.).

Die Behandlung führte bei 57 % der Patientinnen zu einem Zustand, in dem sie zu einem als angenehm empfundenen Geschlechtsverkehr fähig waren. Bei 26 % der Frauen verursachte der Geschlechtsverkehr überhaupt keine Schmerzen mehr. Zu Beginn der Studie war das bei keiner Teilnehmerin der Fall.

FAZIT: Eine lokalanästhetische Nervenblockade auf kaudal epiduraler, pu-



Schmerzschwellenwerte gemäß Messung mit Vulvalgesiometer (nach Rapkin AJ, et al., 2007).

dendaler und vestibulärer Ebene kann Frauen mit vulvarem Vestibulitis-Syndrom zu schmerzfreiem Geschlechtsverkehr verhelfen.

→ Charakteristische Merkmale neuropathischer Schmerzen sind die gesteigerte Schmerzempfindlichkeit (Allodynie), die gesteigerte Empfindung eines Schmerzreizes (Hyperalgesie) und die als Brennen empfundene Schmerzqualität. Die Entwicklung chronischer Nervenschmerzen führt über eine Reihe von Veränderungen im zentralen und peripheren Nervensystem. Diese Prozesse sollen sich mit Lokalanästhetika durch die Blockade von Natrium-Kanälen über einen längeren Zeitraum rückgängig machen lassen.

jfs ◀

Rapkin AJ, McDonald JS, Morgan M. 2008. Multilevel local anesthetic nerve blockade for the treatment of vulvar vestibulitis syndrome. Am J Obstet Gynecol 198:41.e1-41.e5.

Humane Papillomaviren (HPV) doch mögliche Ursache von Vulvodynie?

Für einen kausalen Zusammenhang zwischen Vulvodynie und vulvärer HPV-Infektion gibt es bislang keinen definitiven Beweis. Mit der Genotypisierung zahlreicher HPV-Typen in vulvären Biopsien von Patientinnen mit Vulvodynie wurde diese Fragestellung zum wiederholten Male untersucht (Orlandi A, et al., 2007):

Fünfzig aufeinanderfolgende, sexuell aktive Patientinnen (mittleres Alter 33 [21–54] Jahre) mit Vulvodynie, bei denen der Verdacht auf eine HPV-Infektion bestand, unterzogen sich einer Vul-

voskopie sowie einer vulvären Biopsie. Die Diagnose der Vulvodynie erfolgte nach den Richtlinien der International Society for the Study of Vulvovaginal Disease. Zur Kontrolle wurden zehn

Präparate von Frauen herangezogen, die sich jeweils eine benigne Läsion hatten entfernen lassen (seborrhoische Keratose [4], fibroepitheliale Polypen [3], Lentigo simplex [3]).

Hohe Prävalenz einer vulvären HPV-Infektion bei Vulvodynie-Patientinnen

In 42 % der Biopsien von Patientinnen mit Vulvodynie wurde HPV-DNA nachgewiesen, hingegen in keiner der Kontrollproben. Der Anteil HPV-positiver Biopsien war bei den Frauen bis 40 Jahre überdurchschnittlich hoch.

Insgesamt wurden acht HPV-Genotypen nachgewiesen, von denen drei als so genannte Niedrig-Risiko-Typen (6, 11, 40) und fünf als Hoch-Risiko-Typen (16, 31, 52, 59, 68) eingestuft werden.

FAZIT: Die Autoren interpretieren das häufige Vorkommen einer vulvären HPV-Infektion in ihrem Studienkollektiv von Patientinnen mit Vulvodynie als Indiz für einen Kausalzusammenhang zwischen HPV-Infektion und Vulvodynie.

→ Genau genommen bestätigen die Ergebnisse der Untersuchung lediglich die sehr hohe Prävalenz der HPV-Infektion bei sexuell aktiven Frauen. Der Anteil von 42 % infizierten Frauen beweist aber, dass die Frauen mit Vulvodynie offenbar tatsächlich sexuell aktiv waren. In einer Analyse longitudinaler Daten von Frauen, die jeweils nur einen Sexualpartner hatten, wurde das Risiko einer HPV-In-

fektion der Zervix innerhalb von drei Jahren nach dem ersten Geschlechtsverkehr mit 46 % ermittelt (Collins S, et al. 2002. BJOG 109:96). Vermutlich fände man bei solchen Frauen mittels Genotypisierung ebenfalls einen hohen Anteil an vulvärer Infektion. Wenn die Autoren der aktuellen Studie zehn Gewebeproben von Frauen, die wohl nicht unter Vulvodynie, dafür aber an anderen Vulvaerkrankungen litten, zum Vergleich heranziehen, ist das nicht sehr überzeugend, zumal über die sexuellen Aktivitäten dieser Frauen keine Angaben vorliegen. Es kann weiterhin nur spekuliert werden, ob eventuell doch ein Zusammenhang zwischen HPV und Vulvodynie besteht. *rm* ◀

Orlandi A, Francesconi A, Angeloni C, et al. 2007. Prevalence and genotyping of human papillomavirus infection in women with vulvodynia. Acta Obstet Gynecol Scand 86: 1003-1010.

„Vulvostomatodynie“ – brennende Schmerzen in Mund und Vulva

Vulvostomatodynie ist eine Wortschöpfung aus Vulvodynie und Stomatodynie (auch als Syndrom „Brennender Mund“ bezeichnet). Betroffene Patientinnen verspüren brennende Schmerzen sowohl am Genitale als auch im Mundbereich. Einige solcher Fallbeispiele aus der Abteilung für Oralpathologie der Zahnklinik an der Universität Bari verdeutlichen, dass ein multidisziplinäres Management notwendig ist, um Patientinnen mit dieser seltenen, die Lebensqualität aufs Höchste beeinträchtigenden Krankheit Linderung ihrer Beschwerden zu verschaffen (Petruzzi M, et al., 2007):

Der Bericht über Vulvostomatodynie bezieht sich auf Untersuchungen an fünf Patientinnen (Alter: 48 bis 72 Jahre) mit sowohl oralen als auch genitalen Symptomen. Vor Behandlungsbeginn und nach der dreimonatigen Therapie bewertete jede Patientin die Intensität ihrer Schmerzen anhand einer visuellen Analogskala (VAS) aufsteigend von 0 bis 10 cm.

Die Behandlung erfolgte nach Konsultation des Gynäkologen und bei depressiven Patientinnen auch des Psychologen. Depressionsfreie Patientinnen wurden mit α -Liponsäure (800 mg/die per os) 30 Tage lang behandelt. Patientinnen mit depressiven Verstimmungen

wurden angeleitet dreimal täglich 1 mg Clonazepam über die Mundschleimhaut aufzunehmen, ohne den Wirkstoff zu schlucken.

Brennende Schmerzen vorwiegend in Zunge, Lippen und Vestibulum

Die Symptome bestanden bei den Frauen seit acht bis 23 Monaten. In vier Fällen waren zuerst die oralen Symptome verspürt worden, und im fünften Fall traten orale und genitale Symptome zeitgleich zum ersten Mal in Erscheinung. Bei allen Patientinnen waren die vordere Zungenhälfte, die Unterlippe und das Vestibulum vaginale betroffen. In allen fünf

Fällen diagnostizierte der Gynäkologe eine essenzielle Vulvodynie.

Drei Patientinnen glaubten eine leichte Besserung ihrer Beschwerden verspürt zu haben. (VAS: 5→3, 6→5 bzw. 7→6). In zwei Fällen trat unter der Behandlung mit α -Liponsäure bzw. Clonazepam subjektiv keine Besserung der Symptome ein (VAS: 4→4 und 6→6). Der insgesamt als allenfalls mäßig zu bezeichnende Behandlungseffekt zeigt, dass eine langfristige Besserung der Beschwerden unter Umständen erst nach mehreren Therapieversuchen mit verschiedenen Methoden zu erreichen ist.

FAZIT: Patientinnen mit Stomatodynie oder Vulvodynie sollten auch nach Symptomen anderer chronischer Schmerzsyndrome befragt werden.

→ Die Seltenheit bzw. seltene Registrierung von Vulvostomatodynie lässt sich vielleicht damit erklären, dass Patientinnen in der gynäkologischen Praxis selten über Mundprobleme berichten und umgekehrt beim Zahnarzt (oder wen sie für den Mund als zuständig erachten) kaum genitale Probleme ansprechen.

Von einigen Autoren wird bei Patientinnen mit Vulvodynie eine eher generalisierte Schmerzempfindungsstörung in

Betracht gezogen. Verschiedentlich wurde bei Vulvodynie-Patientinnen eine reduzierte Schmerzschwelle am Arm festgestellt. Auch Männer können von chronischen Schmerzsyndromen in verschiedenen Lokalisationen betroffen sein: Beschrieben wurde ein Fall von gleichzeitigem Auftreten einer „dysästhetischen Penoscrotodynie“ und Stomatodynie – dem Äquivalent der Vulvostomatodynie bei Männern. rm ◀

Petruzzi M, de Benedittis M, Pastore L, Serpico R. 2007. Vulvostomatodynia. Maturitas 58:102-106.

Hormonelle Besonderheiten bei Prämenstrueller Dysphorischer Störung (PMDS)

Die Prämenstruelle Dysphorische Störung (PMDS) gilt als die schwerste Form des Prämenstruellen Syndroms. Unter starkem Verdacht, Auslöser der Symptome zu sein, stehen Unterschiede in der Produktion ovarieller Steroidhormone, ohne dass das zweifelsfrei bewiesen werden konnte. Diesbezüglich wurden bei Frauen mit und ohne die typischen Symptome eines PMDS in der Lutealphase über den menstruellen Zyklus hinweg Hormonbestimmungen durchgeführt (Thys-Jacobs S, et al., 2007):

An der Studie beteiligten sich gesunde prämenopausale Frauen im Alter zwischen 18 und 45 Jahren, die keine oralen Kontrazeptiva einnahmen und regelmäßige Menstruationszyklen hatten. Jeweils acht Blutproben wurden über den Zyklus hinweg gesammelt: Zwei in der frühen Follikelphase, vier um den Zeitpunkt der Ovulation und zwei in der mittleren bis späten Lutealphase.

Bestimmt wurden Luteinisierungshormon (LH), Estradiol, Progesteron, Sexualhormon-bindendes Globulin (SHBG) und Albumin. Das freie Estradiol wurde berechnet.

PMDS insbesondere durch erhöhtes SHBG charakterisiert

In die Analysen gingen die Daten von 68 Teilnehmerinnen mit PMDS und die von 47 Kontrollen ohne PMDS ein. Zwischen beiden Gruppen bestanden keine signifikanten Unterschiede bezüglich Alter, Alter bei der Menarche, Rasse, Körpergröße, Gewicht, Body Mass Index (BMI), Länge des Menstruationszyklus und Schwangerschaften.

In der Gruppe von Frauen mit PMDS lag der SHBG-Spiegel über den gesamten Menstruationszyklus hinweg höher als bei den Frauen ohne PMDS (Abb.).

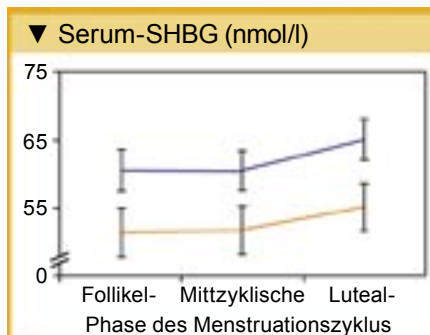
In der Lutealphase errechnete sich ein signifikant niedrigeres freies Estradiol in der PMDS-Gruppe. Insgesamt waren die

mittleren Spiegel von LH, Progesteron, Estradiol, Estradiol-Gipfel und freiem Estradiol zwischen den Gruppen nicht signifikant unterschiedlich.

FAZIT: Verglichen mit Frauen ohne PMDS hatten Frauen mit PMDS über den gesamten Zyklus hinweg erhöhte SHBG-Spiegel und niedrigeres freies Estradiol in der Lutealphase.

→ Die zahlreichen vorausgegangenen Untersuchungen zu Hormonspiegeln bei Frauen mit PMDS lieferten eine Reihe kontroverser Ergebnisse. Darunter waren auch solche, die – wie in dieser Studie – auf einen (relativen) Estradiolmangel in der Lutealphase hinweisen. Für einen Estradiolmangel in der Pathogenese bei PMDS sprechen insbesondere heilsame Effekte, die mit einer Estradioltherapie erzielt wurden – wären da nicht Berichte, die das genaue Gegenteil zum Inhalt haben. Im aktuellen Studienkollektiv bestand in der PMDS-Gruppe in erster Linie ein konstant erhöhter SHBG-Spiegel, der in der Lutealphase zu erniedrigtem freiem Estradiol führte. Unter Umständen liegt dem PMDS auch eine Pathophysiologie zugrunde, die sowohl zu den Symptomen eines prämenstruellen Syndroms als auch zu den beobachteten hormonellen Anomalien führt. mk ◀

Thys-Jacobs S, McMahon D, Bilezikian JP. 2007. Differences in free estradiol and sex hormone binding globulin in women with and without premenstrual dysphoric disorder. J Clin Endocrinol Metab published ahead of print Oct 23 as doi:10.1210/jc.2007-1726.



Serum-SHBG-Spiegel (arithmetische Mittel und Standardabweichungen bei Frauen mit PMDS (blau) und ohne PMDS (orange) (nach Thys-Jacobs S, et. al. 2007).

Hormontherapie und posturale Balance bei älteren Frauen

Mehr als 90% aller Oberschenkelhalsbrüche ereignen sich als Folge von Stürzen. In den meisten Fällen liegt keine Osteoporose vor. Bei einer Verbesserung der posturalen Balance im Alter, d.h. dem Erhalt oder der Wiederherstellung der Fähigkeit, Rumpf und Kopf im Haltungsgleichgewicht zu halten, wird von einer Reduzierung des Sturzrisikos ausgegangen. Diesbezüglich wurde untersucht, ob sich die posturale Balance bei Frauen im Alter von 60 Jahren und darüber durch eine Hormon-Ausgleichstherapie (HRT) verbessern lässt (Naessen T, et al., 2007a):

Die Ergebnisse der Studie basieren auf den Daten von 33 Teilnehmerinnen (≥ 60 Jahre alt), die randomisiert sechs Monate lang entweder Estradiol-Pflaster (50 $\mu\text{g}/24\text{ h}$) in Kombination mit oralem Medroxyprogesteronazetat (25 mg/d) oder entsprechende Placebos erhalten hatten. Die posturale Balance wurde mit dem Kippbühnenstehetest ermittelt.

Deutliche Verbesserung der posturalen Balance durch HRT nur bei niedrigem Estradiol-Ausgangswert

Das Durchschnittsalter der Teilnehmerinnen betrug 67,6 Jahre. Die Menopause lag im Mittel 17,5 Jahre zurück. Bei den Frauen der HRT-Gruppe ($n = 17$) stieg der Serum-Estradiolspiegel von mittleren 32 pmol/l auf 126 und 122 pmol/l nach drei bzw. sechs Monaten, während sich in der Placebo-Gruppe ($n = 16$) keine

Veränderung ergab. Fünf Frauen in der HRT-Gruppe hatten nach sechs Monaten immer noch einen Serum-Estradiolspiegel $< 100\text{ pmol/l}$.

Bei Frauen mit einem niedrigen Serum-Estradiolspiegel war die Geschwindigkeit der Körperbewegung beim Kippbühnenstehetest deutlich erhöht. Eine Verbesserung (Erniedrigung) um 4,3 % wurde bei den Frauen in der HRT-Gruppe nach sechs Monaten festgestellt, während sich die Geschwindigkeit der Körperbewegung bei den Teilnehmerinnen in der Placebo-Gruppe um 6,2 % weiter erhöht hatte. Dieser Unterschied erreichte nicht die statistische Signifikanz. Bei Frauen mit einer niedrigen Serum-Estradiolkonzentration eingangs der Studie ($< 35\text{ pmol/l}$) betrug der Unterschied zwischen verbesserter Geschwindigkeit der Körperbewegung in der HRT-Gruppe und Verschlechterung

in der Placebo-Gruppe allerdings 23% ($p = 0,003$).

FAZIT: Bei älteren Frauen mit niedrigem Estradiolspiegel verbesserte sich die posturale Balance unter einer Hormontherapie im Vergleich zu Placebo signifikant.

→ Die Effekte der aktuellen Studie mit älteren Frauen waren weniger positiv als die in der vorangegangenen Studie mit Frauen kurz nach Eintritt der Menopause. Das ist in Übereinstimmung mit der Hypothese eines kritischen Zeitfensters für den Beginn einer HRT. Diese besagt, dass sich eine früh nach der Menopause begonnene HRT eher positiv auf Funktionen des Zentralnervensystems auswirkt als eine Therapie, mit der zu einem späteren Zeitpunkt begonnen wird.

In einer sechsmonatigen Studie mit Frauen (mittleres Alter 52 Jahre), die kurz nach der Menopause mit einer Hormontherapie begonnen hatten, wurde eine rasche signifikante Verbesserung des „Postural Sway“ (natürliche Schwankung des menschlichen Körpers) auf Werte ähnlich denen bei gesunden jungen Frauen registriert (Naessen T, et al. 2007b). mk ◀

Naessen T, Lindmark B, Larsen HC. 2007a. Hormone therapy and postural balance in elderly women. *Menopause* 14:1020-1024.

Naessen T, Lindmark B, Larsen HC. 2007b. Early postmenopausal hormone therapy improves postural balance. *Menopause* 14:14-19.

Welche Maßnahmen zur Abklärung postmenopausaler Blutungen bevorzugen Patientinnen?

Blutungen in der Postmenopause gelten als Symptom, das frühzeitig auf ein Endometriumkarzinom hinweisen kann. Die diagnostische Abklärung sieht nach Meinung verschiedener Autoren zunächst die Messung der Endometriumdicke mittels transvaginalem Ultraschall vor. Darüber hinaus gibt es invasive Methoden wie die Hysteroskopie um ein Endometriumkarzinom ausschließen zu können. Die Richtlinien lassen für die Wahl des Vorgehens im Einzelfall einigen Spielraum zu. Hierbei sind die Präferenzen der Patientinnen bisher kaum berücksichtigt worden. Mit strukturierten Analysen sollte erfragt werden für welche Art der Abklärung sich Patientinnen bei postmenopausalen Blutungen entscheiden würden (Timmermans A, et al., 2007):

An der Studie beteiligten sich 39 postmenopausale Frauen mit Blutungen, die diesbezüglich eine vollständige Abklärung

einschließlich Hysteroskopie (Endometriumdicke $> 4\text{ mm}$) hinter sich hatten. Bei den Teilnehmerinnen war ein Endo-

metriumkarzinom ausgeschlossen worden. Die Frauen wurden über die Risiken eines Endometriumkarzinoms und über verschiedene Diagnosemethoden aufgeklärt. Danach sollten sie sich zwischen zwei Optionen entscheiden:

- Messung der Endometriumdicke mit hoher diagnostischer Sicherheit oder
- Invasives Verfahren mit nahezu 100 %iger Sicherheit.

Frauen wünschen größtmögliche Sicherheit

Die Teilnehmerinnen entschieden sich weit überwiegend für die quasi 100 %ige Sicherheit zum Ausschluss eines Endometriumkarzinoms. Nur jede 20. Frau war gewillt mehr als 5 % Unsicherheit

bei der Diagnose in Kauf zu nehmen. Beträgt das Risiko für rezidivierende Blutungen aufgrund benigner Polypen mehr als 25 %, würde die Mehrheit der Frauen eine sofortige Abklärung mittels invasiver Methoden und die Behandlung benigner Läsionen bevorzugen.

FAZIT: Bei Blutungen in der Postmenopause sind Frauen bereit, sich einer Hysteroskopie zu unterziehen, damit ein Endometriumkarzinom praktisch 100 %ig ausgeschlossen werden kann.

→ Die holländischen Autoren befürworten die Messung der Endometriumdicke mit-

tels transvaginalem Ultraschall als First-Line-Methode zur Abklärung postmenopausaler Blutungen, zu überdenken. mk ◀

Timmermans A, Opmeer BC, Veersema S, Mol BWJ 2007. Patients' preferences in the evaluation of postmenopausal bleeding. BJOG 114:1146-1149.

Wie beeinflusst Adipositas die Veränderung des Sexualsteroid-Status vor und in der frühen Pubertät?

Bei Adolescentinnen und erwachsenen Frauen steht Adipositas im Zusammenhang mit Hyperandrogenämie. Bisher war aber nicht geklärt, wie sich Adipositas bereits vor und während der frühen Pubertät auf die Veränderungen des Sexualhormon-Status bemerkbar macht. Diesbezüglich wurden das Vorkommen von Hyperandrogenämie und die Veränderungen der Sexualhormon-Konzentrationen über Nacht bei adipösen Mädchen bei denen mit normalgewichtigen Mädchen verglichen (McCartney CR, et al., 2007):

Das Studienkollektiv bestand aus 30 normalgewichtigen Mädchen mit einem Body Mass Index (BMI) ≤ 85 . Perzentile und 74 adipösen Mädchen mit einem BMI ≥ 95 . Perzentile (Tabelle).

Adipöse pubertäre Mädchen überwiegen hyperandrogenämisch

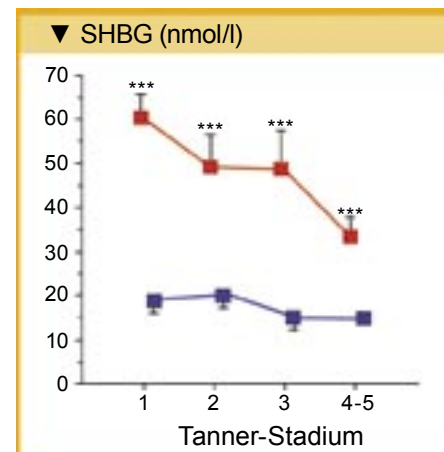
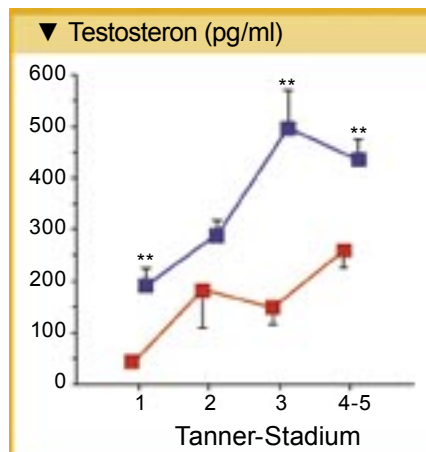
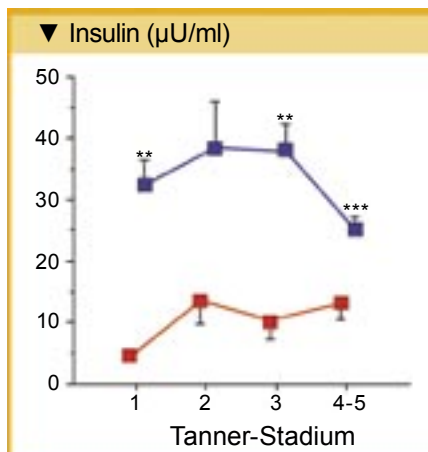
Im Vergleich zu normalgewichtigen Mädchen war bei adipösen pubertären Mädchen das Testosteron und das Insu-

lin erheblich erhöht, während das Sexualhormon-bindende Globulin (SHBG) erniedrigt war (Abb.).

	Normal-gewichtig	Adipös		Normal-gewichtig	Adipös
Tanner 1			Tanner 3		
Alter (Jahre)	8,8 $\pm$ 0,3	9,0 $\pm$ 0,5	Alter (Jahre)	12,6 $\pm$ 0,4	12,3 $\pm$ 0,3
BMI (kg/m ²)	15,8 $\pm$ 0,5	31,3 $\pm$ 1,4	BMI (kg/m ²)	18,6 $\pm$ 0,9	34,6 $\pm$ 1,6
Tanner 2			Tanner 4-5		
Alter (Jahre)	11,9 $\pm$ 0,4	9,8 $\pm$ 0,3	Alter (Jahre)	13,8 $\pm$ 0,4	15,4 $\pm$ 0,3
BMI (kg/m ²)	17,2 $\pm$ 0,9	32,5 $\pm$ 1,2	BMI (kg/m ²)	20,4 $\pm$ 0,6	37,8 $\pm$ 1,2

Das Luteinisierungshormon (LH) war bei adipösen Mädchen (Tanner 1 und 2) erniedrigt. Über Nacht stiegen der Testosteronspiegel und der Progesteronspiegel bei den normalgewichtigen Mädchen (Tanner 1-3) auf das 2,4- bzw. 2,3-Fache an. Bei den adipösen Mädchen (Tanner 1-3) waren es das 1,6- bzw. 1,4-Fache – allerdings von 5,3- bzw. 2,8fach höheren Ausgangswerten. Der Estradiolspiegel blieb bei allen Mädchen über Nacht konstant.

FAZIT: Adipöse Mädchen sind über die ganze Pubertät hinweg vermehrt hyperandrogenämisch und hyperinsulinämisch. → Aus den Daten schließen die Autoren, dass Hyperinsulinämie bei adipö-



Unterschiede der mittleren Spiegel an Testosteron, SHBG und Insulin bei Mädchen nach Tanner-Stadium. ** $P \leq 0,01$; *** $P \leq 0,001$; $P \leq 0,0001$ (nach McCartney CR, et al. 2007).

sen Mädchen zur Ausbildung von Hyperandrogenämie vor und in der frühen Pubertät beiträgt.

Neben dem Anstieg der Sexualsteroid-Konzentrationen im Verlauf der Pubertät kommt es zu nächtlichen Veränderungen der Estradiol- und Testosteronspiegel mit Tiefpunkten am späten Abend und

Spitzen zwischen 6:00 h und 10:00 h am Morgen. *mk* ◀

McCartney CR, Blank SK, Prendergast KA, et al. 2007. Obesity and sex steroid changes across puberty: evidence for marked hyperandrogenemia in pre- and early pubertal obese girls. J Clin Endocrinol Metab 92:430-436.

PCOS: Intrinsische ovarielle Anomalien

Obwohl das polyzystische Ovarialsyndrom (PCOS) die häufigste endokrine Störung bei Frauen im reproduktionsfähigen Alter ist, besteht über die Ursache(n) noch weitgehend Unklarheit. In einer aktuellen britischen Studie wurde nach intrinsischen ovariellen Anomalien bei PCOS gefahndet (Das M, et al., 2007):

Für die Studie wurden 14 Frauen mit anovulatorischem PCOS rekrutiert, die sich aufgrund von Infertilität einer laparoskopischen Untersuchung unterzogen. Ferner nahmen neun Frauen mit regelmäßigen ovulatorischen Zyklen teil, bei denen aus unterschiedlichen Gründen (keine maligne Erkrankung) ebenfalls eine Laparoskopie durchgeführt wurde. Bei der Laparoskopie wurde Follikelflüssigkeit von einzelnen Follikeln (4 bis 8 mm) gesammelt. Die Aspireate von drei bis vier Follikeln wurden gepoolt. Sie enthielten jeweils $1,5 \times 10^4$ bis 3×10^4 Granulosazellen. An ihnen wurden immunhistochemische Untersuchungen zur Bestimmung der Apoptose- und Proliferationsrate zusammen mit Realzeit Reverse-Transkriptase-Polymerasekettenreaktion (RT-PCR)-Analysen der Gen-Expressionsprofile von Apoptose-Regulatoren durchgeführt.

Granulosazellen: Apoptoserate erniedrigt, Proliferationsrate erhöht

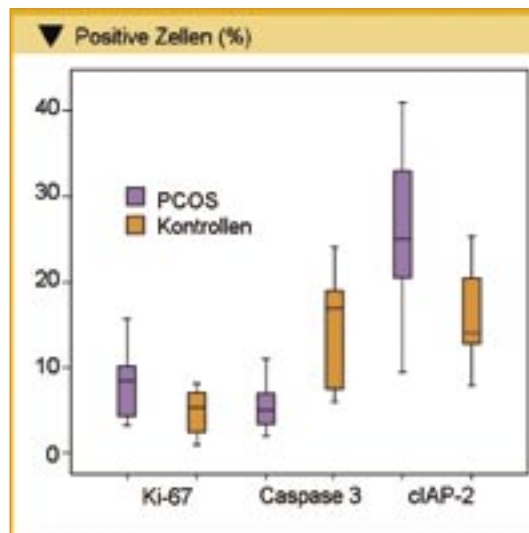
Die Granulosazellen von PCOS-Patientinnen wiesen eine signifikant niedrigere Apoptoserate auf als die der Kontrollen mit regelmäßigen ovulatorischen Zyklen, was sich aus dem Vergleich der Anzahl TUNEL-positiver Zellen ergibt ($p = 0,004$).

Eine geringere Apoptoserate stand ferner im Zusammenhang mit verminderter Expression des Apoptose-Effektors Caspase 3 ($p = 0,001$).

Darüber hinaus wurden erstmals eine Erhöhung der Expressionsrate von Überlebensproteinen der Inhibitor of Apoptosis Protein (IAP)- und B-cell Lymphoma 2 (Bcl-2)-Familien bei PCOS-Patientinnen nachgewiesen.

FAZIT: Bei PCOS-Patientinnen ist die Apoptose- und Proliferationsrate der Granulosazellen verändert.

→ Mittels Microarray-Analysen hatten Diao et al. (2004) ebenfalls ermittelt, dass bei PCOS anti-apoptotische Fak-



Quantifizierung der positiv markierten Zellen für Ki-67, Caspase 3 und cIAP-2 bei PCOS-Patientinnen und Kontrollen (nach Das M, et.al. 2007).

toren überexprimiert sind. Im Gegensatz dazu fanden Jansen et al. (2004) eine Zunahme apoptotischer Faktoren in den Ovarien von PCOS-Patientinnen. Letztere hatten sich allerdings ovulationsauslösenden Maßnahmen unterzogen, so dass sich das Gen-Expressionsmuster hierdurch verändert haben könnte.

Die Autoren vermuten, dass die von ihnen bei PCOS ermittelten Anomalien auf

den bei PCOS zugrunde liegende Hyperandrogenismus zurückzuführen sein könnte. In Tierversuchen mit Rhesusaffen ließ sich das Wachstum kleiner antraler Follikel durch eine Androgen-Behandlung stimulieren. Zugleich kam es in verringertem Maße zu Apoptosen. *rm* ◀

Das M, Djahanbakhch O, Hacıhanefioglu B, et al. 2007. Granulosa cell survival and

proliferation are altered in polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab published ahead of print december 11, 2007 as doi:10.1210/jc.2007-1650.

Diao FY, Xu M, Hu Y, et al. 2004. The molecular characteristics of polycystic ovary syndrome (PCOS) ovary defined by human ovary cDNA microarray. J Mol Endocrinol 33:59-72.

Jansen E, Laven JS, Dommerholt HB, et al. 2004. Abnormal gene expression profiles in human ovaries from polycystic ovary syndrome patients. Mol Endocrinol 18:3050-3063.

Beziehung zwischen Sexualhormonen, SHBG und dem Fortschreiten der subklinischen Atherosklerose bei postmenopausalen Frauen

Bislang liegen über die Zusammenhänge zwischen Sexualhormon-Spiegeln und der Entwicklung kardiovaskulärer Krankheiten bei postmenopausalen Frauen nur unzureichende und nicht schlüssige Daten vor. Im Rahmen der Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis Trial sollte geprüft werden, wie sich Veränderungen der Spiegel an Sexualhormonen und Sexualhormon-bindendem Globulin (SHBG) unter einer Estradiol-Monotherapie auf die Intima-Media-Dicke der Arteria carotis auswirken (Karim R, et al., 2008):

Insgesamt 222 postmenopausale Frauen, die randomisiert entweder eine Monotherapie mit mikronisiertem Estradiol (1 mg/d) oder ein entsprechendes Placebo erhielten, unterzogen sich nach der Eingangsuntersuchung zunächst ein halbes Jahr lang monatlich und für den Rest der zweijährigen Studiendauer alle zwei Monate einer Nachuntersuchung mit Blutabnahme.

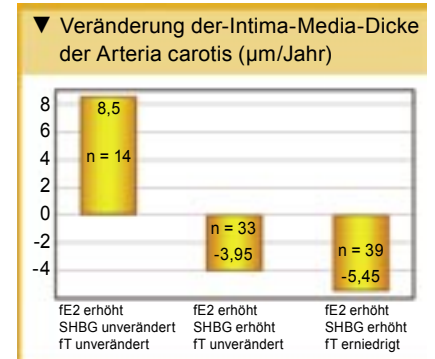
Einfluss einer Estradiol-Monotherapie auf die Intima-Media-Dicke der A. carotis

Wie zu erwarten traten in der Placebo-Gruppe keine wesentlichen Veränderungen der Sexualhormon- und SHBG-Spiegel im Vergleich zu den Ausgangswerten auf. In der Estradiol-Gruppe erhöhte sich hingegen die mittlere Konzentration an freiem Estradiol um 0,9 pg/ml und die des SHBG um 23,2 nmol/l, während der Spiegel des freien Testosterons im Mittel um 9 pg/ml sank (p im Vergleich zu Placebo jeweils <0,0001). Allerdings kam es bei 14 Frauen nur zu einer Erhöhung des freien Estradiols, bei 33 Frauen zudem zu einer Erhöhung des SHBG und

bei 39 Frauen wurde neben erhöhten Spiegeln an freiem Estradiol und SHBG auch ein Absinken des freien Testosterons registriert.

Im Gesamtkollektiv bestand eine negative Korrelation zwischen den Spiegeln an Gesamtestrاديول, freiem Estradiol wie auch SHBG und Veränderungen der Intima-Media-Dicke der Arteria carotis. Ebenso bestand eine negative Korrelation zwischen den Estrogen- und SHBG-Spiegeln und der Konzentration an LDL-Cholesterin, sowie eine positive Korrelation mit der Konzentration an HDL-Cholesterin.

Frauen, bei denen unter der Estrogen-therapie zwar das freie Estradiol anstieg, SHBG und freies Testosteron aber unverändert blieben, hatten im Durchschnitt eine Progression der Intima-Media-Dicke der Arteria carotis von 8,5 µm/Jahr. Stiegen das freie Estradiol und das SHBG bei unverändertem freiem Testosteron an, nahm die Intima-Media-Dicke im Jahr um 3,95 µm ab. Zu einer durchschnittlichen Abnahme von 5,45 µm pro Jahr kam es, wenn freies Estradiol und SHBG anstiegen und zugleich das freie Testosteron erniedrigt war (Abb.).



Auswirkungen einer Estrogentherapie auf Sexualhormon- und SHBG-Spiegel in Verbindung mit Veränderungen der Intima-Media-Dicke der Arteria carotis.
fE2 = freies Estradiol
fT = freies Testosteron
(nach Karim R, et al., 2007).

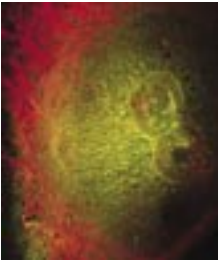
FAZIT: Bei postmenopausalen Frauen war der positive Effekt auf die Intima-Media-Dicke der Arteria carotis unter einer Estradiol-Monotherapie am größten, wenn das freie Estradiol und SHBG anstiegen und zugleich das freie Testosteron abfiel.

→ Der positive Effekt einer Estradiol-Monotherapie auf das Anwachsen der Intima-Media-Dicke der A. carotis bei postmenopausalen Frauen steht im Zusammenhang mit Veränderungen im Cholesterin-Stoffwechsel. In multivariaten Modellen zeigt sich denn auch, dass die reduzierte Progression der subklinischen Atherosklerose teilweise durch Veränderungen im Lipoprotein-Profil vermittelt ist. *jfs* ◀

Karim R, Hodis HN, Stanczyk FZ, et al. 2008. Relationship between serum levels of sex hormones and progression of subclinical atherosclerosis in postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab 93:131-138.

Früher Brustkrebs

Einfluss der Tumorbiologie auf Metastasierung, Früherkennung und Rezidivierung



Früherkennung, brusterhaltende Operation, Sentinel-Lymphknoten-Technik, adäquate lokoregionale Kontrolle und gezielt eingesetzte adjuvante systemische Therapien sind wesentliche Eckpfeiler eines modernen Brustkrebs-Managements. In den letzten Jahren haben etliche originäre Arbeiten und Metaanalysen mit ihren Ergebnissen wesentlich zur Klärung offener, oft kontrovers diskutierter Fragen – wie nach der Sinnhaftigkeit des Mammographie-Screenings und dem Überlebensvorteil durch Vermeidung von Lokalrezidiven – beigetragen. Bei einer weiteren offenen Frage, der nach der prognostischen Bedeutung von Mikrometastasen und isolierten Tumorzellen, zeichnet sich ab, dass auch Absiedelungen in Lymphknoten und im Knochenmark deutlich unterhalb der Größe von Makrometastasen klinisch relevant sind.

Wie „systemisch“ ist Brustkrebs?

Ob bzw. wie lange eine Mammakarzinompatientin nicht an ihrer Krankheit verstirbt, hängt davon ab, ob bzw. wie lange der Krebs daran gehindert werden kann, sich fernab des ursprünglichen Herdes anzusiedeln. Schicksalhaft stellt sich daher in jedem neu entdeckten Fall in erster Linie die Frage nach dem Metastasierungsstatus der Krankheit. Die Aussicht auf ein günstiges Ergebnis hierbei steht im Zusammenhang mit den biologischen Eigenschaften des betreffenden Tumors und denen von Brustkrebs im Allgemeinen.

Inwieweit Früherkennung zur Senkung der Brustkrebsmortalität beitragen kann, hängt im Wesentlichen davon ab, wann Brustkrebs metastasiert. Dieses Risiko liegt in der Tumorbiologie begründet. Hierzu wurden im Laufe der Zeit verschiedene Theorien entwickelt. Im ausgehen-

den 20. Jahrhundert setzte sich weiterhin die Ansicht durch, Brustkrebs sei eine systemische Krankheit – bis auf seltene Formen, denen die Fähigkeit zur Metastasierung fehlt. Demzufolge findet Metastasierung bereits zum frühest möglichen Zeitpunkt statt;

Brustkrebs ist nach heutiger Auffassung eine Krankheit, die zwar zumeist nicht primär systemisch ist, die aber zu jedem Zeitpunkt des Krankheitsverlaufs systemisch werden kann.

d.h. praktisch mit der Tumorentstehung. Alternativ dazu wird heute eine modifizierte Theorie favorisiert. Danach erlangen Primärtumoren überwiegend erst im Laufe ihrer Entwick-

lung die Fähigkeit zu metastasieren. In diesem Szenario spielt es, anders als bei der fatalistischen Theorie einer originär systemischen Krankheit, eine entscheidende Rolle, den Krebs möglichst frühzeitig zu entdecken – so lange die begründete Hoffnung besteht, dass er noch keine Metastasen gestreut hat.

Nach heutigem Verständnis der Biologie des Brustkrebses ist die Krankheit absolut sicher heilbar, sofern zwei Voraussetzungen erfüllt sind: Zum einen muss die Behandlung erfolgen, bevor sich Zellen vom Tumor gelöst und entfernt haben. Zum anderen dürfen bei der Resektion keine Tumorzellen im Operationsfeld verbleiben. Dass diese Idealbedingungen vielfach nicht erfüllt sind, verdeutlicht die hohe Rezidivrate, insbesondere wenn keine zusätzliche lokale Strahlentherapie erfolgt.

In Übereinstimmung mit der Vorstellung, Brustkrebs sei in einem frü-

hen Stadium vielfach noch nicht systemisch, sollte von der Früherkennung eine Verbesserung der Überlebensrate zu erwarten sein. Diesbezüglich steht das Mammographie-Screening auf dem Prüfstand.

Wird die Brustkrebsmortalität durch Mammographie-Screening gesenkt?

Bis in die Gegenwart hinein wurde der Wert eines routinemäßigen Mammographie-Screenings zur Frühentdeckung von Brustkrebs, um durch frühzeitige Behandlung die krankheits-assoziierte Mortalitätsrate senken zu können, immer wieder in Frage gestellt. Zum einen wurden sowohl hohe Rate an falschen Krebsdiagnosen als auch die zu hoch empfundene Rate an falsch negativen Befunden bemängelt. Andererseits standen methodologische Unzulänglichkeiten bestimmter Studien mit positivem Ergebnis im Zentrum der Kritik, die dazu führten, dass diese Studien in Metaanalysen wie insbesondere in denen von Gotzsche und Olsen bzw. Olsen und Gotzsche (2000, 2001) unterbewertet wurden [1, 2] – zu unrecht, wie ein Großteil der Leserschaft monierte.

Offiziell hat sich in zahlreichen Ländern wie auch in Deutschland die Überzeugung durchgesetzt, Brustkrebsfrüherkennung mittels Mammographie erhöhe die Heilungschancen für die betroffenen Frauen. Beruhend auf einem Bundestagsbeschluss vom Juni 2002 wird auf der Grundlage der „Europäischen Leitlinien für Qualitätssicherung des Mammographie-Screenings“ ein Programm eingeführt, das allen Frauen zwischen 50 und 69 Jahren die Teilnahme an der Röntgen-Reihenuntersuchung auf freiwilliger Basis ermöglicht.

Rückendeckung erhält diese Entscheidung durch die mehrheitlich positiven Ergebnisse einschlägiger Untersuchungen. Insbesondere jüngst zu diesem Thema publizierte Arbeiten aus verschiedenen Ländern bestätigen den Nutzen des breiten Mammakarzinom-Screenings hinsichtlich verbesserter Mortalitätsraten [3-6].

Komplizieren Lumpektomie und Strahlenbehandlung die mammographische Untersuchung der Brust?

Mit brusterhaltender Therapie werden hinsichtlich der lokoregionalen Kontrolle und des Überlebens vergleichbar gute Ergebnisse erzielt wie mit der Mastektomie. Voraussetzung hierfür ist eine sorgfältige Nachbeobachtung der Patientin, um Lokalrezidive frühzeitig erkennen zu können.

Das Screening zur Entdeckung von Lokalrezidiven bei Mammakarzinompatientinnen nach brusterhaltender Operation, die normalerweise eine Strahlentherapie erhalten haben, unterscheidet sich im Grundsatz nicht vom Screening nach einem neuen Primärkrebs in der kontralateralen Brust [7]. Zu beachten ist indes, dass nach brusterhaltender Therapie häufig unvorhersehbare mammographische Veränderungen auftreten. Das führt leider zu einer zum Teil als inakzeptabel hoch empfundenen Rate an negativen Biopsien. Deshalb fahndeten Wapiwala et al. (2007) nach Merkmalen, die als Prädiktoren für einen positiven Biopsiebefund dienen können. Als solche wurden sowohl mammographische als auch klinische Anomalien, ein jüngeres Alter bei der Brustkrebsdiagnose, Exzisions- oder Stanzbiopsien und ein größerer zeitlicher Abstand zum Abschluss der Strahlentherapie ermittelt [8].

Haben Mammakarzinompatientinnen durch die Strahlenbehandlung ein zusätzliches Risiko für sekundären Brustkrebs?

Freedman et al. (2005) beobachteten ipsilaterales Wiederauftreten von Brustkrebs nach konservativer Operation und anschließender Bestrahlung der Brust innerhalb der ersten Jahre vorwiegend im primär betroffenen Quadranten. Die Rezidivrate nach zehn Jahren betrug 5 % und erhöhte sich nach 15 Jahren auf 7 %. Solche Tumoren wurden als echte Rezidive eingestuft. Neu auftretender

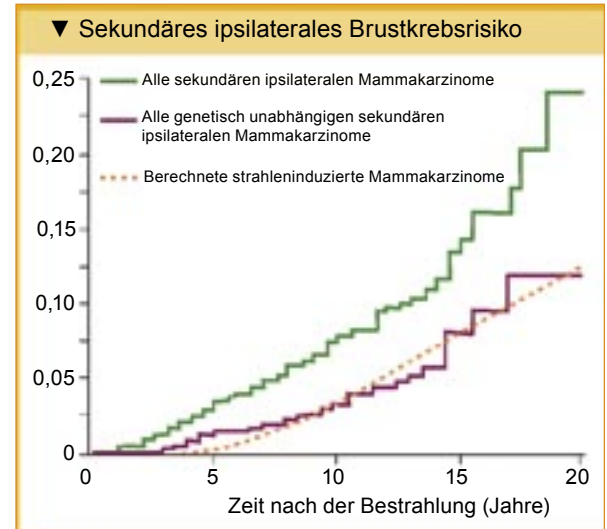


Abb. 1: Sekundäres Brustkrebsrisiko in der ipsilateralen Brust nach Lumpektomie und Bestrahlung der Brust. Das zu erwartende Risiko entspricht im Wesentlichen dem in [9] bestimmten Risiko für allen sekundären, genetisch unabhängigen Brustkrebs. Echte Rezidive und strahlungsbedingte Karzinome entsprechen zusammen der beobachteten Rate an sekundärem Brustkrebs, so dass das „normale“ Risiko für einen genetisch unabhängigen Brustkrebs in der ipsilateralen Brust durch die Bestrahlung praktisch eliminiert ist (nach Brenner DJ, et al. 2007).

Brustkrebs in anderer Lokalisation der ipsilateralen Brust, der als genetisch unabhängig anzusehen ist, trat in den ersten Jahren nach der Behandlung relativ selten auf, erreichte innerhalb von 15 Jahren mit 6 % aber

Das „normale“ Risiko für einen genetisch unabhängigen Brustkrebs in der ipsilateralen Brust wird durch die Strahlenbehandlung eliminiert.

in etwa das Ausmaß der echten Rezidive. In dieser Zeit hatte sich bei 13 % der Patientinnen in der kontralateralen Brust ein neuer Brustkrebs entwickelt [9].

Die Brustkrebsrate sekundärer, vom primären Karzinom genetisch unabhängiger Tumoren ist erheblich höher als die allgemein in der weiblichen Bevölkerung beobachtete Brustkrebsrate. Somit stellt sich die Frage,

inwieweit sich die nach konservativer Brustkrebsbehandlung obligate Strahlenbehandlung auf das Risiko für die Entwicklung von sekundärem Brustkrebs auswirkt.

Infolge einer Bestrahlung der Brust mit 50 Gy sind Frauen langfristig einem erhöhten strahlungsbedingten Brustkrebsrisiko ausgesetzt. Berechnungen dieses Risikos in der ipsilateralen Brust nach brusterhaltender Operation von Brenner et al. (2007) ergaben, dass praktisch das gesamte Risiko für einen genetisch unabhängigen sekundären Brustkrebs allein auf die Strahlenexposition zurückzuführen ist (Abb. 1). Das bedeutet aber auch, dass das „normale“ Risiko für einen genetisch unabhängigen Brustkrebs in der ipsilateralen Brust durch die Bestrahlung eliminiert wird. Insgesamt ergibt sich durch die Bestrahlung in der ipsilateralen Brust kein zusätzliches Risiko für sekundären Brustkrebs [10].

Sekundäre, vom Primärtumor genetisch unabhängige Mammakarzinome treten bei Patientinnen mit einem frühen Brustkrebs nach Strahlentherapie auch gehäuft in der kontralateralen Brust auf. Berechnungen von Brenner et al. (2007) haben ergeben, dass die durchschnittliche Strahlendosis, die die gegenüberliegende Brust bei einer Bestrahlung der Brust mitbekommt, weniger als 10 % beträgt und nicht ausreicht, das strahlungsbedingte Risiko signifikant zu erhöhen. Warum soll sich daher in der kontralateralen Brust von Brustkrebspatientinnen häufiger Karzinome bilden als es der Rate in der weiblichen Bevölkerung entspricht, während das entsprechende Risiko in der ipsilateralen Brust sogar praktisch nivelliert wird? Die Autoren glauben dieses scheinbare Paradoxon auf die bei Brustkrebspatientinnen von vornherein stärker ausgeprägte Suszeptibilität für Brustkrebs zurückführen zu können. In der bestrahlten ipsilateralen Brust werden prämaligne Zellen, die vor der Bestrahlung vorhanden waren, hingegen abgetötet, so dass das inhärente Brustkrebs-

risiko der Patientin in dieser Brust eliminiert ist [10].

Wird die Brustkrebsmortalität durch eine postoperative lokale Therapie gesenkt?

Ein umfassender Überblick über den Einfluss des operativen Vorgehens und der Strahlentherapie auf die Häufigkeit von Lokalrezidiven sowie das 15-Jahres-Überleben wurde unlängst von der Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) zusammengestellt [11]. Die Metaanalyse von 78 randomisierten klinischen Prüfungen macht deutlich, dass bei einer Abnahme des Risikos, innerhalb von fünf Jahren ein Lokalrezidiv zu entwickeln, das Risiko, binnen 15 Jahren am Brustkrebs zu sterben, deutlich reduziert ist. Andererseits hatten Behandlungen ohne reduzierenden Effekt auf die Rate von Lokalrezidiven nach fünf Jahren auch keinen positiven Einfluss auf die 15-

Die lokoregionale Tumorkontrolle senkt die Rate der Lokalrezidive und verbessert die Überlebensrate signifikant [11].

Jahres-Überlebensrate, bezogen auf die mit dem Krebs assoziierte Sterblichkeit.

In einem aktuellen Übersichtsartikel zur lokalen Therapie und Überleben bei Brustkrebs resümierten Punglia et al. (2007), dass aus den Ergebnissen zahlreicher Studien zum Mammographie-Screening und aus der EBCTCG-Metaanalyse zur lokalen Therapie die Hypothese einer von Beginn an systemischen Krankheit für das Mammakarzinom eindeutig auszuschließen sei. Vielmehr kämen beim Brustkrebs verschiedene Varianten vor, die von einer in ihrem gesamten Verlauf lokal begrenzt bleibenden Krankheit bis

hin zu einer früh metastasierenden Form reichen, bei der praktisch keine Chance besteht, sie in einem Stadium zu entdecken, in dem sie noch nicht systemisch ist [12].

Neben der lokalen Therapie tritt bei frühem Brustkrebs die adjuvante systemische Therapie zunehmend in den Vordergrund. Auch durch solche Therapien – ob endokrin oder zytotoxisch – verringert sich das Risiko eines Lokalrezidivs signifikant [13]. Dieser Effekt ist deutlich stärker ausgeprägt, wenn die systemische Therapie in Kombination mit einer postoperativen Strahlentherapie erfolgt. Beispielsweise betrug die Rate ipsilateraler Lokalrezidive bei Patientinnen mit einem nodal negativen, zumeist Hormonrezeptor-positiven Brustkrebs allein mit Tamoxifen nach fünf Jahren 7,7 %. Wurde zudem auch eine Strahlentherapie durchgeführt verringerte sich die Rate auf 0,6 % [14].

Warum sollte sich die Verhinderung eines Lokalrezidivs positiv auf die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patientin auswirken?

Die Vorstellung, Lokalrezidive nach Brust-erhaltender Therapie bergen kein hohes Risiko, wäre doch sehr „blauäugig“. Denn nach Resektion eines als nicht metastasiert eingestuft Tumors in der Brust ist nicht davon auszugehen, dass ein eventuelles Lokalrezidiv ebenfalls eine geringe Metastasierungstendenz hat. Im Gegenteil erweisen sich lokale Rezidive im Vergleich zu erneut auftretenden Primärtumoren in der ipsilateralen Brust oft als aggressiver [15, 16].

Demzufolge sind echte Rezidive eines behandelten Mammakarzinoms unter Umständen anders zu behandeln als genetisch unabhängig entstandene ipsilaterale Tumoren und bedürfen zumeist einer aggressiven systemischen Therapie. Doch wie soll zwischen echtem Rezidiv und Primärtumor unterschieden werden? Klinische Klassifikationen erwiesen sich hierbei als wenig aussagekräftig. Deutlich verlässlicher ist ein molekulares Klonali-

täts-Assay mit dem unter Zuhilfenahme der Polymerase-Kettenreaktion ein Vergleich des Verlustes an Heterozygotität (LOH; Loss of Heterozygosity) vorgenommen wird [17].

Welche Rolle spielen Mikrometastasen in der Tumorbiologie beim Mammakarzinom?

Trotz aller Fortschritte bei der Früherkennung von Brustkrebs und besseren Verständnisses der molekularen Grundlagen der Tumorbiologie des Mammakarzinoms kommt es bei ca. 30 % aller Brustkrebspatientinnen, deren Krankheit als noch im frühen Stadium befindlich diagnostiziert wurde, zu einem Rezidiv, das mehrheitlich bereits metastasiert hat. Doch woher stammen die Metastasen, die oft erst Jahre bis Jahrzehnte nach Diagnose und abgeschlossener Therapie bei Brustkrebspatientinnen auftreten? Die einleuchtendste Erklärung hierfür wäre, dass schlummernde Metastasen über lange Zeit im Organismus vorhanden waren, und erst nach genetischer Veränderung die Fähigkeit erlangen, sich in Organen anzusiedeln und malignes Wachstum zu initiieren.

Der axilläre Lymphknotenstatus gilt allgemein als bedeutsamster prognostischer Faktor für Brustkrebspatientinnen. Um ihn verlässlich zu ermitteln, reicht es nach heutiger Erkenntnis aus, nur wenige so genannte Sentinel-Lymphknoten zu untersuchen. Somit lässt sich eine vollständige axilläre Lymphknotendissektion mit der Sentinel-Lymphknoten-Biopsie in einer Vielzahl von Fällen vermeiden.

Zur Untersuchung der Lymphknoten auf Metastasen fertigt der Pathologe dünne Gewebeschnitte an, die nach Anfärben mit Hämatoxylin und Eosin (HE) im Lichtmikroskop durchmustert werden. Allerdings lässt sich mit dieser Technik eine bereits im metastasierten Stadium befindliche Krankheit nicht in jedem Fall erkennen. Schon vor Einführung der Sentinel-Lymphknoten-Biopsie zu Anfang der 1990er Jahre

war bekannt, dass ein nicht unerheblicher Prozentsatz von Mammakarzinompatientinnen, die bei Anwendung obig beschriebenen Verfahrens als nodal negativ (pN0) eingestuft werden, dennoch in den Lymphknoten bereits verborgen gebliebene Metastasen aufweist. Solche Absiedelungen in den Lymphknoten werden vielfach auch als okkulte Mikrometastasen bezeichnet.

Erheblich besser als bei der routinemäßigen HE-Methode lassen sich kleine und kleinste metastatische Ablagerungen im Lymphknotenparenchym oder auch im Knochenmark erkennen, wenn Serienschnitte mikroskopiert werden und/oder eine immunhistochemische Markierung erfolgt. Für eine solche Markierung werden in erster Linie mit einem farbigen Marker komplexierte Antikörper verwendet, die gegen das Zytokeratin in den Tumorzellen gerichtet sind. Insbesondere bei der Kombination von Serienschnitten mit immunhistochemischer Markierung lassen sich selbst kleinste Zellhaufen und sogar isolierte Tumorzellen identifizieren.

Bezogen auf die Größe von Metastasen wurde vom American Joint Committee on Cancer (AJCC) ein revidiertes Staging-System eingeführt. Nach dieser Definition werden Makrometastasen ($>2,0$ mm), Mikrometastasen ($>0,2$ bis $2,0$ mm) und isolierte Tumorzellen ($\leq 0,2$ mm) unterschieden. Hiernach wurden gemäß AJCC pN1mi beim Nachweis von Mikrometastasen und pN0(i+) beim Nachweis isolierter Tumorzellen in Lymphknoten als pathologische Kategorien neu eingeführt. Dementsprechend ist pN0(i-) der Lymphknotenstatus frei von jeglicher metastatischer Läsion, wodurch anders als bei der Bezeichnung pN0 deutlich gemacht wird, dass nach Mikrometastasen und isolierten Tumorzellen gefahndet wurde. Nach dem aktuellen Staging-System der AJCC werden Mikrometastasen (N1mi) als nodal positiv und isolierte Tumorzellen [pN0(i+)] als nodal negative Krankheit eingestuft.

In einer deutschen Arbeit von

Ercegovic et al. (2007) hatten von 704 retrospektiv analysierten Patientinnen 64 (9,1 %) ausschließlich Mikrometastasen. Bei 48 dieser Frauen wurde eine axilläre Lymphonodektomie durchgeführt, wobei in 12 Fällen positive Nicht-Sentinel-Lymphknoten entdeckt wurden. Dieser hohe Anteil befallener Nicht-Sentinel-Lymphknoten veranlasste die Autoren kritisch zu hinterfragen, ob es ausreichend sei, pN1mi wie pN0 zu behandeln, oder im Rahmen der adjuvanten Therapie nur eine Radiotherapie der Lymphabflusswege durchzuführen [18].

Welche klinische Bedeutung haben Mikrometastasen und isolierte Tumorzellen?

Seit die Suche auch nach Mikrometastasen und isolierten Tumorzellen in Sentinel-Lymphknoten an immer mehr Einrichtungen standardmäßig durchgeführt wird, stellt sich umso dringlicher die Frage nach den klinischen Konsequenzen, die ein positives Ergebnis nach sich ziehen sollte. Hierzu gibt es inzwischen eine Vielzahl von Studienergebnissen und Meinungen aber keine allgemein akzeptierten Richtlinien.

Mehrere Jahre zurückliegende Studien zur prognostischen Bedeutung von Mikrometastasen und/oder isolierten Tumorzellen in Lymphknoten beziehen sich überwiegend auf Patientinnen, bei denen Gewebeproben nach vollständiger axillärer Lymphknotendissektion untersucht worden sind.

Hervorzuheben von diesen Studien ist eine grundlegende Untersuchung von Cote et al. (1999): Bei 736 ursprünglich als nodal negativ befundenen Brustkrebspatientinnen wurden nach eingehender pathologischer Reanalyse anhand von HE-gefärbten Serienschnitten 52 Fälle (7 %) und bei zusätzlicher immunhistochemischer Keratinmarkierung sogar 148 Fälle nachträglich als positiv für okkulte Mikrometastasen erkannt. Der Nachweis okkulten Mikrometastasen war bei dieser Überprüfung mit einem

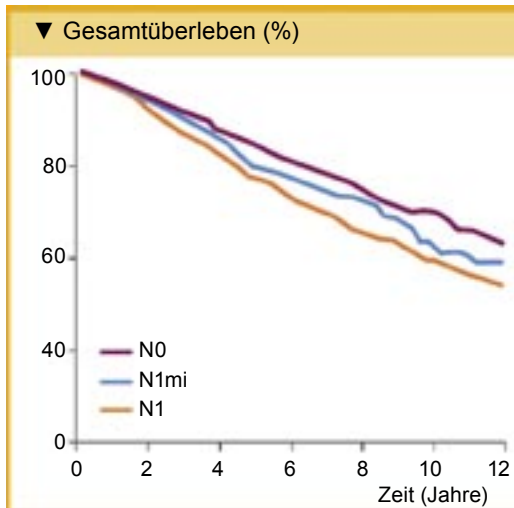


Abb. 2: Gesamtüberleben differenziert nach Lymphknotenstatus bei Patientinnen mit T2-Tumoren (nach Chen SL, et al. 2007).

signifikant kürzeren krankheitsfreien Überleben und kürzeren Gesamtüberleben verbunden. Hierbei spielte es keine Rolle, mit welcher Methode die okkulten Mikrometastasen letztendlich entdeckt worden waren. Der Überlebensnachteil beim Nachweis okkulten Mikrometastasen betraf interessanterweise nicht die prämenopausalen Patientinnen [19].

Dass auch isolierte Tumorzellen, die in Achsellymphknoten vorgefunden werden, Auswirkungen auf den Krankheitsverlauf und das Krankheitsergebnis haben können, berichteten Querzoli et al. (2006). Bei einer Neubegutachtung des histopathologischen Materials von 377 Brustkrebspatientinnen, die nach vollständiger axillärer Lymphknotendissektion als pN0 eingestuft worden waren, ließen sich in 13 % der Fälle Zytokeratin-positive Einlagerungen <0,2 mm nachweisen. Solche pN0(i+)-Tumoren hatten eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit metastasiert zu rezidivieren als die pN0(i-)-Tumoren (Hazard Ratio 2,51; $p = 0,00019$). Interessanterweise bestand zwischen Patientinnen mit einem pN1mi-Tumor und jenen mit einem pN0(i+)-Tumor kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Überlebens [20].

Eine italienische Studie von Colleani et al. (2005) stützt sich auf Daten von 1959 Brustkrebspatientinnen,

bei denen entweder nur eine Sentinel-Lymphknoten-Biopsie oder auch eine axilläre Lymphknotendissektion vorgenommen worden ist. Im Vergleich zu Patientinnen, bei denen keinerlei Metastasen nachgewiesen worden waren, hatten Patientinnen mit Mikrometastasen oder isolierten Tumorzellen eine deutlich schlechtere Prognose [21].

Kahn et al. (2006) registrierten bei der Analyse eines Kollektivs von 224 Brustkrebspatientinnen, die zu 95 % keine adjuvante systemische Therapie erhalten hatten, keine negativen Auswirkungen von okkulten Metastasen in den axillären Lymphknoten auf das krankheitsspezifische Überleben [22].

Cox et al. (2008) fanden bei einer Nachbegutachtung der Objektträger von 2381 Brustkrebspatientinnen in 151 Fällen Mikrometastasen (pN1mi) und in 122 Fällen isolierte Tumorzellen pN0(i+) in den Sentinel-Lymphknoten. Bei Patientinnen mit einer kompletten axillären Lymphknotendissektion wurden in 15 von 97 Fällen bzw. in 10 von 107 Fällen auch positive Nicht-Sentinel-Lymphknoten entdeckt. Patientinnen mit Mikrometastasen in den Sentinel-Lymphknoten schnitten sowohl hinsichtlich des Gesamt- als auch hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens erheblich schlechter ab als Patientinnen mit pN0(i-)-Lymphknoten. Hingegen hatten Patientinnen mit einem pN0(i-)-Befund gegenüber Patientinnen mit einem pN0(i+)-Befund keinen statistisch signifikanten Überlebensvorteil. Bei den pN0(i+)-Patientinnen wirkte es sich jedoch deutlich negativ auf das Überleben aus, wenn keine axilläre Lymphknotendissektion durchgeführt worden war [23].

In einer Studie mit 174 Brustkrebspatientinnen, bei der Sentinel-Lymphknoten prospektiv mittels Serienschneiden und Immunhistochemie nach Mikrometastasen und isolierten Tumorzellen durchsucht worden waren, fanden Rydén et al. (2007) bei Patientinnen mit isolierten Tumorzellen in den Sentinel-Lymphknoten keine Metastasen in den Nicht-Sen-

tinel-Lymphknoten. Das veranlasste die Autoren zu der Meinung dass sich bei pN0(i+)-Patientinnen eine axilläre Lymphknotendissektion erübrige [24].

Mit dem umfassendsten Datenmaterial zur Bestimmung des prognostischen Einflusses von pN1mi gegenüber pN0 oder pN1 (Makrometastasen in ≤ 3 Lymphknoten) warteten Chen et al. (2007) auf. Bei den insgesamt 209 720 Patientinnen und Patienten (0,6 %) waren in den Jahren von 1992 bis 2003 entweder eine axilläre Lymphknotendissektion oder ab 1994 vorwiegend eine Sentinel-Lymphknoten-Biopsie vorgenommen worden. Für Brustkrebspatientinnen mit nodalen Mikrometastasen wurde eine Überlebensprognose ermittelt, die zwischen der der Patientinnen mit pN0- und der der Patientinnen mit

Die klinische Relevanz von Mikrometastasen in Lymphknoten scheint sich in jüngsten Studien zu bestätigen, wohingegen die Bedeutung von isolierten Tumorzellen weiterhin völlig ungeklärt ist.

pN1-Tumoren lag (Hazard Ratio [HR] pN1mi: pN0 1,35 und HR pN1mi:pN1 0,82). Am ungünstigsten wirkte sich das Vorkommen von Mikrometastasen in den Lymphknoten von Patientinnen mit Tumoren im Stadium T2 aus (Abb. 2). Als negativer prognostischer Faktor erwies sich auch männliches Geschlecht [25].

In einem kürzlich erschienenen Übersichtsartikel von Mittendorf und Hunt (2007) kommen die beiden Autorinnen in ihrem Resümé zu dem Schluss, dass die Frage nach der klinischen Relevanz klein volumiger metastatischer Läsionen in Lymphknoten nach gegenwärtiger Datenlage nicht eindeutig beantwortet werden könne [26]. Diese Auffassung kommt vielfach auch in erst kürzlich erschienenen Publika-

tionen, die bei Mittendorf und Hunt noch keine Berücksichtigung fanden, zum Ausdruck. Es scheint sich zwar abzuzeichnen, dass auch Metastasen, die kleiner als 2 mm groß sind, klinische Relevanz zukommt – nur welche und ab welcher Größe der nodalen Absiedelungen ist noch nicht entschieden.

Für die Prognose bei Brustkrebs ist nicht nur der Nodalstatus sondern auch der Nachweis von Mikrometastasen im Knochenmark von Bedeutung. In einer von Braun et al. (2005) durchgeführten Metaanalyse von neun Studien mit insgesamt 4 703 Brustkrebspatientinnen wurden Mikrometastasen im Knochenmark signifikant häufiger registriert, wenn auch Metastasen in den Lymphknoten vorgefunden wurden, und der Primärtumor größer, von höherem histologischen Grad und Hormonrezeptor-negativ war. Das krankheitsfreie sowie das Gesamt- und das Brustkrebs-spezifische Überleben waren bei Knochenmark-positiven Patientinnen deutlich verringert ($p < 0,001$) [27]. Die österreichischen und deutschen Autoren glauben, dass die zusätzliche Untersuchung des Knochenmarks in bestimmten Fällen sinnvoll sein könne. Beispielsweise lebten nach fünf Jahren noch 94 % der Patientinnen, die keine Chemotherapie erhalten hatten, wenn ihr Tumor < 2 cm groß war und sowohl Lymphknoten als auch Knochenmark frei von Mikrometastasen waren. In solchen Fällen kann möglicherweise auf eine Chemotherapie verzichtet werden.

Ob und mit welchen endokrinen Therapien Mikrometastasen im Knochenmark Erfolg versprechend bekämpft werden können, wird gegenwärtig in einer Studie der Austrian Breast & Colorectal Cancer Study Group, an der sich 28 Zentren in drei europäischen Ländern beteiligen, untersucht.

Prof. Dr. Dr. Joachim F. Schindler

Literatur:

[1] Gotzsche PC, Olsen O. 2000. Is screening for breast cancer with mammography justifiable? *Lancet* 355:129-134.

[2] Olsen O, Gotzsche PC. 2001. Cochrane review on screening for breast cancer with mammography. *Lancet* 358:1340-1342.

[3] Parvinen I, Helenius H, Pylkkänen L, et al. 2006. Service screening mammography reduces breast cancer mortality among elderly women in Turku. *J Med Screen* 13: 34-40.

[4] Goldman A, Phillips N, Warren L, Kan L. 2007. Breast cancer mortality after screening mammography in British Columbia women. *Int J Cancer* 120:1976-1080.

[5] Gabe R, Tryggvadóttir L, Sigfússon BF, et al. 2007. A case control study to estimate the impact of the Icelandic population-based mammography screening program on breast cancer death. *Acta Radiol* 48:948-955.

[6] Allgood PC, Warwick J, Warren RM, et al. 2008. A case-control study of the impact of the East Anglian breast screening programme on breast cancer mortality. *Br J Cancer* 98:206-209.

[7] Hayes DF. 2007. Follow-up of patients with early breast cancer. *N Engl J Med* 356: 2505-2513.

[8] Vapiwala N, Starzyk J, Harris EE, et al. 2007. Biopsy findings after breast conservation therapy for early-stage invasive breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 69:490-497.

[9] Freedman GM, Anderson PR, Hanlon AL, et al. 2005. Pattern of local recurrence after conservative surgery and whole-breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 61: 1328-1336.

[10] Brenner DJ, Shuryak I, Russo S, Sachs RK. 2007. Reducing second breast cancers: a potential role for prophylactic mammary irradiation. *J Clin Oncol* 25:4868-4872.

[11] Clarke M, Collins R, Darby S, et al. 2005. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet* 366:2087-2106.

[12] Punglia RS, Morrow M, Winer EP, Harris JR. 2007. Local therapy and survival in breast cancer. *N Engl J Med* 356: 2399-2405.

[13] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. 2005. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet* 365:1687-1717.

[14] Fyles AW, McCreedy DR, Manchul LA, et al. 2004. Tamoxifen with or without breast irradiation in women 50 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med* 351:963-970.

[15] Goldstein NS, Vicini FA, Hunter S, et al. 2005. Molecular clonality determination of ipsilateral recurrence of invasive breast carcinomas after breast-conserving therapy: comparison with clinical and biologic factors. *Am J Clin Pathol* 123:679-689.

[16] Goldstein NS, Vicini FA, Hunter S, et al. 2005. Molecular clonality relationships in initial carcinomas, ipsilateral breast failures,

and distant metastases in patients treated with breast-conserving therapy: evidence suggesting that some distant metastases are derived from ipsilateral breast failures and that metastases can metastasize. *Am J Clin Pathol* 124:49-57.

[17] Vicini FA, Vito AJ, Goldstein N, et al. 2007. The use of molecular assays to establish definitively the clonality of ipsilateral breast tumor recurrences and patterns of in-breast failure in patients with early-stage breast cancer treated with breast-conserving therapy. *Cancer* 109:1264-1272.

[18] Ercegovic S, Kußmaul J, Stremovskaia T, et al. 2007. Prognostische und therapeutische Relevanz von Mikrometastasen in Sentinel Lymphknoten (SLN) bei Mammacarcinomen. *Senologie – Zeitschrift für Mammadiagnostik und -therapie*. 4, DOI: 10.1055/s-2007-982924.

[19] Cote RJ, Peterson HF, Chaiwun B, et al. 1999. Role of immunohistochemical detection of lymph-node metastases in management of breast cancer. International Breast Cancer Study Group. *Lancet* 354: 896-900.

[20] Querzoli P, Pedriali M, Rinaldi R, et al. 2006. Axillary lymph node micrometastases are prognostic factors for disease-free survival and metastatic relapse in breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 12: 6696-6701.

[21] Colleoni M, Rotmensz N, Peruzzotti G, et al. 2005. Size of breast cancer metastases in axillary lymph nodes: clinical relevance of minimal lymph node involvement. *J Clin Oncol* 23:1379-1389.

[22] Kahn HJ, Hanna WM, Chapman JA, et al. 2006. Biological significance of occult micrometastases in histologically negative axillary lymph nodes in breast cancer patients using the recent American Joint Committee on Cancer breast cancer staging system. *Breast J* 12:294-301.

[23] Cox CE, Kiluk JV, Riker AI, et al. 2008. Significance of sentinel lymph node micrometastases in human breast cancer. *J Am Coll Surg* 206:261-268.

[24] Rydén L, Chebil G, Sjöström L, et al. 2007. Determination of sentinel lymph node (SLN) status in primary breast cancer by prospective use of immunohistochemistry increases the rate of micrometastases and isolated tumour cells: analysis of 174 patients after SLN biopsy. *Eur J Surg Oncol* 33:33-38.

[25] Chen SL, Hoehne FM, Giuliano AE. 2007. The prognostic significance of micrometastases in breast cancer: a SEER population-based analysis. *Ann Surg Oncol* 14: 3378-3384.

[26] Mittendorf EA, Hunt KH. 2007. Significance and management of micrometastases in patients with breast cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 7:1451-1461.

[27] Braun S, Vogl FD, Naume B, et al. 2005. A pooled analysis of bone micrometastasis in breast cancer. *N Engl J Med* 353: 793-802.

Wann sollte bei duktalem Carcinoma in Situ eine Sentinel-Lymphknoten-Biopsie in Betracht gezogen werden?

Von einem duktalem Carcinoma in Situ (DCIS) gehen per Definition keine Metastasen aus, die sich in Lymphknoten absiedeln könnten. Diesbezüglich wird aufgrund der nur sehr seltenen axillären Lymphknotenmetastasen bei als rein erkannten DCIS im Allgemeinen auch von einer generellen Sentinel-Lymphknoten-Biopsie abgeraten. Dennoch reicht die Beweislage offenbar nicht aus, um Evidenz-basierte Richtlinien formulieren zu können. Dass die Frage, ob bzw. wann bei DCIS eine Sentinel-Lymphknoten-Biopsie in Betracht gezogen werden sollte, weiterhin aktuell ist, zeigen verschiedene jüngst publizierte Untersuchungsergebnisse zu diesem Problem (Intra M, et al., 2008; van la Parra et al., 2007; Sakr R, et al., 2007):

Sentinel-Lymphknoten-Biopsie nicht als Standardverfahren bei DCIS empfohlen

Intra et al. unternahmen am European Institute of Oncology (Mailand) die größte Serie von Sentinel-Lymphknoten-Biopsien bei Patientinnen mit reinem DCIS. Innerhalb eines Zeitraums von zehn Jahren unterzogen sich 854 Patientinnen mit DCIS (Fälle mit Mikroinvasion waren für die Studie ausgeschlossen worden) einer Lymphoszintigraphie und Sentinel-Lymphknoten-Biopsie.

Metastasen in Sentinel-Lymphknoten wurden bei zwölf der 854 Patientinnen (1,4 %) entdeckt. In sieben Fällen handelte es sich um Mikrometastasen und in fünf Fällen um Makrometastasen. Bei weiteren vier Patientinnen enthielten die Sentinel-Lymphknoten isolierte Tumorzellen.

Von den zwölf Patientinnen mit befallenen Sentinel-Lymphknoten unterzogen sich elf einer vollständigen axillären Lymphknotendissektion. In keinem Fall wurden Metastasen in Nicht-Sentinel-Lymphknoten entdeckt.

Alle Patientinnen mit Makro- oder Mikrometastasen sowie drei der Patientinnen mit isolierten Tumorzellen erhielten eine adjuvante systemische Therapie entsprechend den jeweiligen Tumorcharakteristika.

Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 41 Monaten wurden zwei lokoregionale Metastasen und eine Lebermetastase in der Gruppe der Senti-

nel-Lymphknoten-positiven Patientinnen entdeckt. Systemische Ereignisse bei dem Sentinel-Lymphknoten-negativen Frauen traten nicht auf.

FAZIT: Aufgrund des sehr seltenen Vorkommens von Metastasen bei Patientinnen mit reinem DCIS, sollten Sentinel-Lymphknoten-Biopsien auf Fälle beschränkt werden, in denen Unsicherheit bezüglich des Vorhandenseins invasiver Foci besteht.

→ Die Autoren folgern, dass bei hinreichend gesicherter Diagnose eines DCIS, unabhängig von dessen Größe, Histologie, Tumorgrad, der klinischen Erscheinungsform und dem Alter der Patientin auf eine Sentinel-Lymphknoten-Biopsie verzichtet werden sollte. Das ist der Fall, wenn durch eine komplette konservative oder radikale Operation des DCIS mit freien Resektionsrändern sichergestellt ist, dass eine diagnostische Unterbewertung mit dem Risiko der Entdeckung einer invasiven Komponente bei der endgültigen Histologie nahezu auszuschließen ist.

Als einziges Kriterium, das es rechtfertigt, eine Sentinel-Lymphknoten-Biopsie zu empfehlen, wird von den Autoren die Unsicherheit hinsichtlich des Auffindens invasiver Foci bei der endgültigen Histologie akzeptiert.

In Fällen, in denen eine Mastektomie erforderlich ist, wird die Sentinel-Lymphknoten-Biopsie als erforderlich erachtet, da bei bis zu 48 % der Patientinnen nach einer Mastektomie aufgrund eines ausge-

dehten DCIS eine Heraufstufung zum invasiven Karzinom erfolgt.

Werden in den Lymphknoten Mikro-metastasen vorgefunden, sei eine komplette Dissektion der axillären Lymphknoten nicht zwingend erforderlich.

Bei DCIS mit Mikroinvasion (DCISM) sollte eine Sentinel-Lymphknoten-biopsie in Betracht gezogen werden

Van la Parra et al. berichten über ihre Erfahrungen mit Sentinel-Lymphknoten-Biopsien bei Patientinnen mit DCIS Grad III (n = 39), DCIS Grad II mit Komodonekrose (n = 2) mit DCIS Grad II mit extensiver Krankheit (n = 4) und DCISM (n = 6).

In zehn Fällen (19,6 %) erbrachte die definitive Histologie ein invasives Karzinom. Bei drei Patientinnen wurden in den Sentinel-Lymphknoten Mikrometastasen (<2 mm) und bei zwei Patientinnen Makrometastasen (>2 mm) nachgewiesen. In keinem dieser Fälle wurden bei der kompletten axillären Lymphknotendissektion positive Lymphknoten vorgefunden.

FAZIT: Die Autoren empfehlen bei DCIS Grad III und DCIS Grad II mit Komodonekrose sowie bei DCISM eine Sentinel-Lymphknoten-Biopsie zu erwägen, da bei fast 20 % dieser Patientinnen postoperativ ein invasives Karzinom diagnostiziert wird.

→ Die vorsorgliche Durchführung einer Sentinel-Lymphknoten-Biopsie bei Patientinnen mit einem der DCIS-Typen, von denen (in Übereinstimmung mit Literaturangaben) ca. 20 % zum invasiven Karzinom hochgestuft werden, scheint gerechtfertigt, da Sentinel-Lymphknoten-Biopsien nach Lumpektomie oder Mastektomie weniger verlässlich sind.

Hilft die Sentinel-Lymphknoten-Biopsie Unterbehandlungen bei zur Mastektomie vorgesehenen Patientinnen mit DCIS und DCISM zu vermeiden?

Sakr et al. analysierten die Krankenakten von 80 Patientinnen mit einer präoperativen Diagnose von DCIS (n = 61) oder DCISM (n = 19). Im Rahmen der Lumpektomie oder Mastektomie war in allen Fällen eine Sentinel-Lymphkno-

ten-Biopsie vorgenommen worden. Bei der endgültigen Histologie ergaben sich bei 49 Frauen ein DCIS, bei 20 Frauen ein DCISM und bei elf Frauen ein invasives Karzinom.

Von 61 Patientinnen mit der Erstdiagnose reines DCIS fanden sich in neun Fällen in den Sentinel-Lymphknoten Metastasen [Makrometastasen (4), Mikrometastasen (2), isolierte Tumorzellen (3)]. Anhand der endgültigen Histologiebefunde wurden von den 61 je sechs Patientinnen in ein DCISM oder ein invasives Karzinom hochgestuft. Bei vier dieser zwölf hochgestuften Fälle lag ein positiver Sentinel-Lymphknoten-Befund vor: Zwei mit Mikrometastasen wurden zu DCISM und zwei mit Makrometastasen zu einem invasiven Karzinom hochgestuft. Den vier Patientinnen blieb eine

zweite Operation erspart. Unter den fünf nicht hochgestuften Fällen fanden sich zweimal Makrometastasen und dreimal isolierte Tumorzellen in den Sentinel-Lymphknoten. In den ersten beiden Fällen wären die Patientinnen ohne Sentinel-Lymphknoten-Befund wahrscheinlich untertherapiert worden.

Bei 19 Patientinnen mit der Erstdiagnose DCISM fand sich letztlich ein invasives Karzinom. In diesem Fall wurden in den Sentinel-Lymphknoten Makrometastasen nachgewiesen.

FAZIT: Bei Patientinnen mit einem ausgedehnten DCIS sollte eine Sentinel-Lymphknoten-Biopsie erwogen werden, da bei großen Läsionen immer eine gewisse Unsicherheit hinsichtlich des Vorhandenseins invasiver Foci besteht, die

bei der Mammabiopsie möglicherweise nicht getroffen wurden.

→ Die Autoren bestätigen im Wesentlichen die Folgerungen aus den anderen beiden Studien, dass eine Sentinel-Lymphknoten-Biopsie bei DCIS angebracht ist, wenn eine invasive Komponente nicht völlig ausgeschlossen werden kann. *jfs* ◀

Intra M, Rotmensz N, Veronesi P, et al. 2008. Sentinel node biopsy is not a standard procedure in ductal carcinoma in situ of the breast. The experience of the European Institute of Oncology on 854 patients in 10 years. *Ann Surg* 247:315-319.
Van la Parra, Ernst MF, Barneveld PC, et al. 2007. The value of sentinel lymph node biopsy in ductal carcinoma in situ (DCIS) and DCIS with microinvasion of the breast. *Eur J Surg Oncol* doi:10.1016/j.ejso.2007.08.003

Sakr R, Antoine M, Barranger E, et al. 2007. Value of sentinel lymph node biopsy in breast ductal carcinoma in situ upstaged to invasive carcinoma. *Breast J* 14:55-60.

Anastrozol und Fulvestrant konform mit den neuen Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO)

Aromatasehemmer sind State of the Art in der adjuvanten endokrinen Therapie des Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen

Die aktualisierten Leitlinien zur Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms, die jetzt im Rahmen des AGO „State of the Art-Meeting Mammakarzinom“ präsentiert wurden [1], befürworten den adjuvanten Upfront-Einsatz von Aromatasehemmern, z.B. Anastrozol (Arimidex®), bei postmenopausalen Frauen mit hormonrezeptorpositivem Mammakarzinom mit dem höchsten Empfehlungsgrad. Sie tragen damit den aktuell veröffentlichten Arimidex®-Daten Rechnung.

Nach der Präsentation der 100-Monatsdaten der ATAC-Studie im Rahmen des San Antonio Breast Cancer Symposiums 2007 ist Arimidex® der Aromatasehemmer mit der längsten Nachbeobachtungszeit aller adjuvanten Aromatasehemmer-Studien. Anastrozol zeigt eine signifikante Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens, eine signifikante Verlängerung der Zeit

bis zu Krankheitsrückfällen und der Zeit bis zur Fernmetastasierung sowie eine Reduktion der Entwicklung kontralateraler Tumoren im Vergleich zu Tamoxifen. Dieser Benefit vergrößerte sich sogar nach Beendigung der Therapie im Laufe der Nachbeobachtung immer weiter (Carryover-Effekt) [2].

Zudem wurden im Langzeit-Follow-up keine neuen oder unerwarteten schweren Nebenwirkungen aufgedeckt. Die unter Therapie erhöhten Frakturnraten für Arimidex® im Vergleich zu Tamoxifen gleichen sich nach Therapieende schnell an die Raten der mit Tamoxifen behandelten Patientinnen an. Professor Dr. Nadia Harbeck, Mitglied der AGO Kommission Mamma, kommentierte die aktualisierten Leitlinien: „Die ATAC-100-Daten haben erneut bestätigt, dass der Aromatasehemmer beim primären Endpunkt der Studie, dem krankheitsfreien Überleben, eindeutig überlegen ist. Auch der für Anastrozol beobachtete deutliche Carryover-Effekt hat zur eindeutigen Empfehlung seitens der AGO beigetragen. „In Hinblick auf die viel

diskutierte Switch-Therapie bezog die Kommission ebenfalls klar Stellung: Ist die Patientin nach zwei bis drei Jahren Behandlung mit Tamoxifen rezidivfrei, sollte sie auf einen Aromatasehemmer umgestellt werden.

Stärkere Empfehlung für reines Antiöstrogen

Auch für die Therapie des metastasierten Mammakarzinoms wurden die Leitlinien überarbeitet. Das „reine“ Antiöstrogen Fulvestrant (Faslodex®) erhielt in diesem Jahr einen höheren Empfehlungsgrad für den Einsatz nach Tamoxifen-Therapie und daran anschließender First-Line-Aromatasehemmer-Behandlung. Fulvestrant, der erste Vertreter der Östrogenrezeptor-Antagonisten ohne Östrogen-agonistische Restaktivität, zeigt keine Kreuzresistenz gegenüber Aromatasehemmern und ist auch bei Mammakarzinomen wirksam, die unter Tamoxifen progredient sind [3].

Red. ◀

[1] <http://www.ago-online.org>

[2] The Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Trialists' Group, *Lancet Oncol* 2008; 9: 45-53.

[3] Dodwell D et al, *The Breast* (2006) 15, 584-594.

2. Kongress des
Dachverbands
Reproduktionsbiolo-
gie und -medizin,
28.11. bis 01.12.2007
Bonn-Bad Godes-
berg

Jahresbilanz der Reproduktionsmedizin

Stabile Erfolgsraten, obwohl die therapierten Paare immer älter werden

Die Erfolgsraten der deutschen IVF-Zentren brauchen den internationalen Vergleich nicht zu scheuen: Frauen im Alter bis 36 Jahren mit guter ovarieller Reaktion können mit bis zu 42 % Schwangerschaftsraten pro Transfer rechnen. Seit die Paare allerdings zur Kasse geben werden, ist das Alter bei beiden Geschlechtern um 1,5 Jahre angestiegen, was die Therapie erschwert. Inzwischen sind rund die Hälfte der Frauen über 36 Jahre alt.

Wie die jüngste Jahresstatistik ausweist, wurden 2006 an 121 Zentren 61 581 Behandlungszyklen durchgeführt, davon 39 242 mit operativer Eizellgewinnung für die IVF bzw. ICSI-Therapie. Es entstanden 12 907 Schwangerschaften, von denen bisher 5 540 als ausgetragen gemeldet sind. Nach den Erfahrungen aus den Vorjahren ist durch Nachmeldungen mit weiteren 4 000 Geburten zu rechnen.

Bis zum Erfassungszeitpunkt wurden insgesamt 6 682 geborene Kinder gemeldet. In 66 % der Fälle wurden Einlinge entbunden, in einem Drittel der Fälle Zwillinge.

Die Drillingsrate ist im Verlauf der vergangenen zehn Jahre von 8,44 % auf inzwischen 1,86 % der geborenen Kinder vermindert worden.

Folge des GMG: Steigendes Alter und weniger Erstbehandlungen

Negativ wirkt sich weiterhin das Gesundheitsmodernisierungsgesetz (GMG) aus: Die Zahl der Behandlungszyklen hat sich im Vergleich zum Vorjahr nicht erholt (+4 %). Dafür steigt das Alter der Paare: Männer und Frauen kommen inzwischen rund 1,5 Jahre später zur Therapie. Und die Zahl der Erstbehandlungen hat gegenüber 2003 um fast die Hälfte abgenommen.

Neu in der Auswertung berücksichtigt wurde der Einfluss einer Adi-

positas: Betroffene Patientinnen haben ein deutlich erhöhtes Abortrisiko (23,9 versus 21 %) bei gleichzeitig verminderten klinischen Schwangerschaftsraten (27,5 versus 29 %). Ähnlich verschlechterte Chancen haben auch Raucherinnen. *Le* ◀

Umwelteinflüsse und männliche Fruchtbarkeit

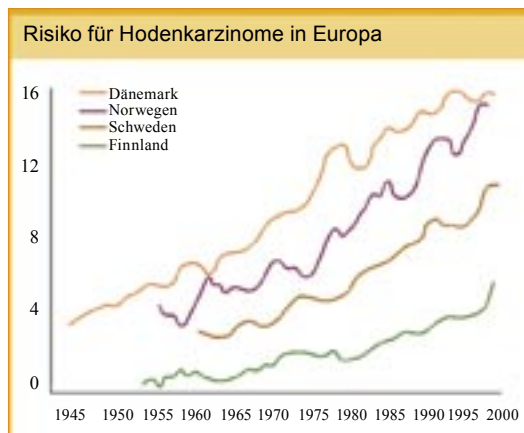
Dass sich Umwelteinflüsse auch auf das Endokrinium auswirken, scheint immer klarer zu werden – allerdings örtlich und zeitlich begrenzt.

Als Paradebeispiel für seine Auffassung führte Prof. Dietrich Klingmüller (Bonn) Migrationsstudien aus Skandinavien an: Dänische Männer haben europaweit das höchste Risiko für Hodenkarzinome (Abb.). Wandern sie nach Schweden aus, wo dieser Tumor deutlich seltener ist, hat zwar die erste Generation der Männer noch das hohe „dänische“ Risiko, für die zweite ist die Wahrscheinlichkeit der Erkrankung dann aber bereits auf das erheblich niedrigere schwedische Niveau abgesunken.

Für seinen dänischen Kollegen Prof. Niels Skakkebaek (Kopenhagen) verdichten sich die Hinweise auf eine schleichende Schädigung der männlichen Fertilität. Diese Gefahr ist seiner Überzeugung nach zwar auf Umwelteinflüsse zurückzuführen und regional unterschiedlich hoch: Beim Vergleich von Geburtskohorten in Dänemark hatte der Androloge vor mehr als zehn Jahren für Schlagzeilen gesorgt, als er eine kontinuierlich abnehmende Samendichte bei dänischen Männern publizierte. Nach jüngsten Untersuchungen ist die mittlere Samendichte in Dänemark inzwischen um 45 Mio/ml abgefallen. Eine ähnliche Entwicklung scheint sich jetzt auch in Finnland abzuzeichnen, erklärte Skakkebaek unter Verweis auf noch nicht publizierte Daten.

Inzwischen ergaben Vergleiche verschiedener Geburtsjahrgänge auch sinkende Testosteronspiegel – nicht nur in seinem Heimatland, sondern auch in bestimmten US-Regionen und selbst in Finnland. „Solche schnellen Effekte können nur durch die Umwelt (mit)bedingt sein“ erklärte der Androloge.

Prof. Bernd Fischer (Halle) warnte in diesem Zusammenhang jedoch vor vorschnellen Schlüssen – auch wenn für einige Substanzen klare Assoziationen mit erhöhten Abortraten und Störungen vorliegen. „Es gibt keine einfachen Lösungen und die Datenlage beim Menschen ist nicht einheitlich.“ *Le* ◀



Dänische Männer haben europaweit das höchste Risiko für Hodenkarzinome (nach Skakkebaek N. 2007).

Endometriose – eine Stammzell-Erkrankung?

Die In-vitro-Fertilisation (IVF) – ursprünglich als „Bypass“ für Frauen mit fehlenden oder verschlossenen Eileitern entwickelt – wird heute am zweithäufigsten bei Frauen mit Kinderwunsch und ausgeprägter Endometriose angewandt.

Diese schwer zu behandelnde Krankheit könnte nach jüngsten Erkenntnissen eine Stammzell-Erkrankung sein, führte Prof. Ludwig Kiesel (Münster) vor der Presse aus. Dies würde das häufige Wiederaufflackern erklären und andererseits neue Behandlungsansätze zur Beseitigung dieser adulten Stammzellen nötig machen. Ein denkbarer Weg hierbei ist die Differenzierung der Stammzellen in weiter entwickelte, reifere Zellen, so Dr. Götte auf Anfrage. Zuerst muss allerdings die Stammzell-Hypothese zur Endometriose noch „wasserdicht“ gemacht werden. *Le ◀*

Immundiagnostik und -therapie bei Sterilität: Urteil weitgehend negativ

Sowohl bei wiederholtem Implantationsversagen (RIF) im Rahmen von IVF/ICSI-Zyklen als auch bei habituellen Aborten (RSA) fehlen bis dato valide Studien, die den Vorteil einer Immuntherapie belegen.

An dieser Beurteilung dürfte sich bis auf weiteres wohl nicht viel ändern, nachdem die Leukonorm-Studie bei Implantationsversagern mangels Patient compliance nicht die nötigen Fallzahlen erreicht hat und sich kein nachweisbarer Vorteil abzeichnete. Im Vergleich mit der Placebogruppe war unter Immuntherapie keine erhöhte Schwangerschaftsrate zu objektivieren, wie aus gewöhnlich gut informierten Kreisen verlautete.

Eine Kortisontherapie wiederum dürfte – wenn überhaupt – keinen

großen Effekt zeigen. Für den Nutzen einer nicht ganz billigen Immundiagnostik liegen keine Beweise vor. „Mit und ohne diese Testung stehen die Chancen für eine Schwangerschaft bei 60 % – das muss man den Patienten ganz klar sagen“, erklärte Dr. Erwin Strehler (Ulm) überzeugt. Ähnlich beurteilte der Referent die Situation bei RSA.

Eine Ausnahme bildet hier das Antiphospholipid-Syndrom. In diesen Fällen ist die Evidenz für die Testung und Therapie nachgewiesen, kommentierte Prof. Bernd Hinney (Göttingen).

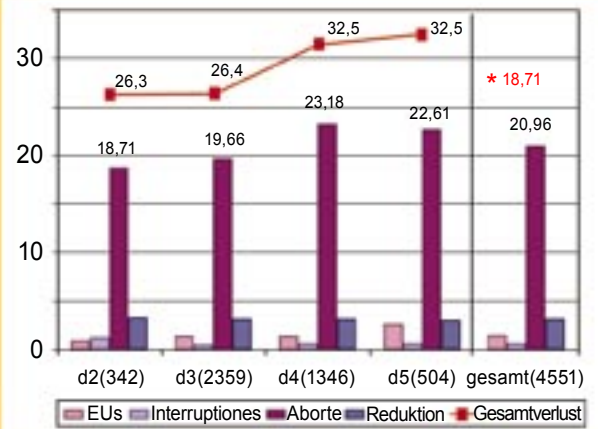
In weiteren Untergruppen von Frauen mit Autoimmunerkrankungen – etwa Lupus erythematoses oder bestimmten rheumatischen Erkrankungen – konzidiert selbst Prof. Wolfgang Würfel (München) eindeutige Lücken in der Evidenz für Immuntherapien. Diese werden sich auch in naher Zukunft nicht schließen lassen, weil es sich einerseits um geringe Fallzahlen handelt und andererseits diese Frauen – mit hohem Leidensdruck belastet – großenteils nicht bereit sind, an einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie teilzunehmen. *Le ◀*

Verlängerte Kultur bei IVF/ICSI doch nicht vorteilhaft

Die verlängerte Kultur von Embryonen bis ins Blastozystenstadium im Rahmen von IVF/ICSI-Programmen ist unter den gesetzlichen Bestimmungen hierzulande nicht vorteilhaft. Es resultieren vielmehr eher Nachteile für die Patientin, denn die längere Kultur geht mit erhöhten Implantationsverlusten von absolut gesehen 5 % einher.

Ihre Aussage untermauerte Vera Baukloh vom Fertility Center Hamburg mit der Auswertung von fast 10 000 Behandlungszyklen des Zentrums – 3 712 Transfers nach IVF und 5 932 nach ICSI. Berücksichtigt wurden nur

▼ Implantationsverluste (%)



Verteilung der Transplantationsverluste (nach Vera Baukloh vom Fertility Center Hamburg).

Zyklen, in denen mindestens fünf Eizellen gewonnen und mindestens drei regulär befruchtet wurden.

Die Schwangerschaftsraten korrelierten bei ICSI signifikant negativ mit der Kulturdauer. Bei der IVF zeigte sich ein vergleichbarer Trend. Entsprechend fiel die Geburtenrate mit der Dauer der Kultur ab. Das Risiko für Implantationsverluste – überwiegend vollständige Aborte – war signifikant geringer beim Transfer von Pronukleus (PN)-Stadien als bei Blastozysten. Diese Daten stimmen insofern mit den Ergebnissen der Cochrane-Studie aus dem Jahr 2004 überein, als bei PN- oder aber Blastozystentransfer vergleichbare Schwangerschaftsraten erzielt werden.

Die Hamburger Untersuchung ist allerdings die erste Studie mit großen Fallzahlen, die zudem auch die Abort- und Lebendgeburtenrate ausweist. Wenn die Auswahl der zu transferierenden Embryonen im PN-Stadium erfolgt, schneidet die verlängerte Kultur mit einem absoluten Unterschied von 5 % in den Aborten hier zwar nicht dramatisch, aber dennoch signifikant schlechter ab. „Die verlängerte Kultur ist damit nicht von Vorteil, zumal die Qualität der Embryonen bereits am Tag Drei der Kultur gut zu beurteilen ist“, resümierte Frau Baukloh die Ergebnisse (Abb.). *Le ◀*



63. Kongress
der American Society for
Reproductive Medicine,
Washington D.C.
13. bis 17. Oktober 2007

Ernährung und Fruchtbarkeit

Allzu viel ist ungesund: Gilt bei Männern auch für Sojaprodukte

Wasser auf die Mühlen von Männern, die trotz „Sojawelle“ lieber ein anständiges Steak auf dem Teller haben als vegetarische Alternativen vornehmlich asiatischer Provenienz: Allzu viele Isoflavone vermindern die Samendichte.

Die Details der Bostoner Untersuchung präsentierte Dr. Jorge Chavarro bei der Jahrestagung der US-Reproduktionsmediziner in Washington: Männer, die jeden zweiten Tag eine Mahlzeit mit Sojaprodukten genossen, wiesen im Mittel 41 Millionen Spermatozoen weniger im Ejakulat auf als Sojaverächter. Motilität und Morphologie wurden durch diese Pflanzenprodukte allerdings nicht verändert, berichtete der Referent.

Zunehmend skeptisch werden jedoch auch andere Umweltstoffe vom Typ der endokrinen Disruptoren betrachtet: Stoffe mit estrogenartiger Wirkung wie Phthalate und Bisphenol A, aber auch Oktyl- und Nonylphenol sowie Pestizide mit Vinclozolin und Methoxychlor stehen ganz oben auf der Liste der verdächtigen Substanzen.

Wie Prof. Susan Benoff vom Feinstein Institute for Medical Research in Manhasset (N.Y.) weiter darlegte, dürfte die Hintergrundbelastung bei männlicher Subfertilität sehr wohl eine größere Rolle spielen als bisher angenommen. Grundlegende Veränderungen durch endokrine Disruptoren können bereits in utero ausgelöst werden:

Eine schleichende Phthalat-Belastung in utero bewirkt beim männlichen Nachwuchs einen verminderten anogenitalen Abstand, wie der Vergleich von 106 exponierten und 66 nicht-exponierten Jungen im Alter von 13 Monaten ergab. Die Phthalat-Belastung der Mutter war anhand von neun Metaboliten im Urin in der 32. Schwangerschaftswoche ermittelt worden.

.... und bei Schwangeren für US-Steaks

Auch das „Fleisch als ein Stück Lebenskraft“ soll sich auf männliche Feten ungünstig auswirken: Hoher Rindfleischkonsum – mehr als sieben Steaks die Woche während der Schwangerschaft – korreliert nach einer Studie von Dr. Shanna Swan von der Universität Rochester (N.Y.) im reproduktiven Leben mit einer um ein Viertel verminderten Spermiedichte. Die Ursache sieht die Reproduktions-epidemiologin in der US-spezifischen Rinderzucht: Die Tiere werden routinemäßig mit Sexualhormonen behandelt, um besonders zartes Fleisch zu entwickeln. Deutsche Hormonexperten bezweifeln dies mit der Begründung, während der Schwangerschaft seien die Feten so hohen Estradiolkonzentrationen ausgesetzt, dass die vergleichsweise geringe Menge exogener Estrogene schwerlich ins Gewicht fallen dürfte.

Le ◀

Abstinenz vor IVF: wie lange ist optimal?

Siebenmal in der Woche: Davon wird Mann zwar nicht unfruchtbar, doch die Samendichte fällt um rund zwei Drittel ab – von 200 auf 67 Mio/ml. Das Positive: Der Anteil von Spermatozoen mit den als ungünstig angesehenen DNA-Fragmentierungen reduziert sich um 12 %. Diese Hauptergebnisse einer australischen Pilotstudie mit 42 IVF-Patienten zum Thema „Karez“ vor einer geplanten IUI oder IVF präsentierte Dr. David Greening (Sydney).

Pragmatisch sind brasilianische Kliniker an diese Frage herangegangen: Die ICSI-Patienten in Sao Paulo wurden in Gruppen eingeteilt, je nach Tagen der Karez von eins bis sieben. Die Gruppe, die nur einen Tag

vor Abgabe der Samenprobe „abstinent“ blieb, schnitt bei der Fertilisationsrate am zweitbesten ab, die entstandenen Embryos wiesen die besten Scores auf und erzielten die höchsten Schwangerschaftsraten, berichtete Dr. Simone Colturano.

Le ◀

Fertilität nach Krebs: Für Onkologen auch bei jüngeren Frauen kaum Beratungsthema

Die Heilung hat bei der Karzinombehandlung oberste Priorität. Für Krebspatientinnen ist auch die spätere Fruchtbarkeit ein wichtiges Thema. Bei den betreuenden Onkologen rangiert es eher unter „ferner liegen“, wie Studien in drei Ländern ergaben.

In Kanada hat Dr. Karen Glass (Ontario) Onkologen befragt, die Krebspatientinnen im reproduktiven Alter betreuen. Aus den 395 Antworten wurde klar, dass Onkologen nicht alle Möglichkeiten zum Schutz der weiblichen Fertilität kennen. Zwar sehen es 82 % als ihre Aufgabe an, diese Frauen an entsprechende Stellen zu überweisen, doch nur vier von zehn Onkologen sprechen routinemäßig das Thema überhaupt an und nur 7 % der Kliniken haben feste Protokolle für die Beratung.

An der Universitätsklinik in Durham (North Carolina) war das Ergebnis ähnlich ernüchternd: Nur 15 % der Onkologen sorgen regelmäßig dafür, dass Frauen vor einer potenziell gonadotoxischen Therapie überhaupt beraten werden – fast die Hälfte (44 %) überweist die Patientinnen nie zum Fertilitätsspezialisten, legte Dr. Eric Forman dar.

Dabei besteht bei ehemaligen Krebspatientinnen ein hohes Informationsbedürfnis zum Thema Kinderwunsch nach der Therapie. Das ergab eine Umfrage von Dr. Christine Mendez (Nantes) bei 169 Brustkrebspatientinnen, die zum Zeitpunkt der Diagnose jünger als 42 Jahre alt waren. Nur 18 % gaben an, dass die spätere Familienplanung thematisiert worden

sei; selbst bei den kinderlosen Frauen waren es nur 28 %. Den Wunsch nach mehr Information äußerten 38 % der Frauen – unter den Kinderlosen lag dieser Anteil bei 65 %. *Le ◀*

ASS-Prophylaxe bei IVF-Versagern unwirksam

Die Prophylaxe mit niedrig dosierter Acetylsalizylsäure (ASS 100 mg) führt nicht zu höheren Schwangerschaftsraten bei IVF-Patientinnen mit vorherigem IVF-Versagen bei Vorliegen von mindestens vier Eizellen nach Stimulation. Dieses Ergebnis einer prospektiv randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie mit 152 Paaren, die Dr. Marieke Lambers (Amsterdam) präsentierte, dürfte wohl den endgültigen Schlussstrich unter eine lang währende Diskussion setzen.

Weder bei der Zahl der Follikel, die im langen Protokoll mit GnRH-Agonisten gewonnen wurden, noch bei der Zahl der Eizellen, der Fertilisations- oder Schwangerschaftsrate (41,1 vs. 40,3 %) ergaben sich signifikante Unterschiede zur Placebogruppe. Eingeschlossen waren nur Patientinnen mit normalen FSH-Werten, mindestens einem fehlgeschlagenen Zyklus IVF oder ICSI oder einer vorausgegangenen Schwangerschaft über maximal zwölf Wochen. *Le ◀*

Assistierte Reproduktion Polymorphismus im Progesteronrezeptor-Gen schmälert Erfolgsraten

Ein Polymorphismus im Progesteronrezeptor-Gen verschlechtert ganz offensichtlich die Implantations- und Schwangerschaftsraten erheblich. Das zeigen Untersuchungen von Dr. Steven Spandorfer von der Cornell-Universität in New York im Eizell-Spender-Programm.

Von 169 Patientinnen im Alter von rund 42 Jahren wiesen 137 Frauen den Wildtyp des Gens ohne Polymorphismus an Position 331 auf. Die 32 Empfängerinnen mit der Variante G→A (mindestens ein Allel) wiesen deutlich niedrigere Implantationsraten (24 versus 40 %) auf. Fortlaufende Schwangerschaften waren mit 40 % gegenüber 61 % um ein Drittel vermindert. Der Referent regte deshalb an, den Polymorphismus in Zukunft zur Abschätzung des Erfolges bei IVF- und ICSI-Zyklen zu berücksichtigen. Der Polymorphismus bewirkt eine verstärkte Produktion des Progesteron-B-Rezeptors.

Einlinge, die nach einer Schwangerschaft mit iatrogenem oder induziertem Abort im ersten Trimester geboren werden, haben signifikant öfter ein vermindertes Geburtsgewicht und kommen signifikant früher zur Welt. Diese Effekte hat Prof. Barbara Luke (Miami), in einer retrospektiven Auswertung des US-Registers 2005 erhoben, wobei auch Donorzuklen (Eizellen und Embryonen) berücksichtigt wurden. Insgesamt wurden die Daten von 23 615 Einlingen ausgewertet.

„Die Kryokonservierung von Eizellen lässt weiterhin zu wünschen übrig: Das Team der Universität Michigan hat in einer prospektiven Studie das langsame Einfrieren mit der Vitrifikation verglichen: Beim Vorliegen von mehr als neun Eizellen wurden die überzähligen randomisiert tiefgefroren (165 Paare) und in einem späteren Zyklus bei 69 Paaren nach einer ICSI transferiert. Die vitrifizierten Eizellen überlebten tendenziell besser (73 versus 66 %), die Schwangerschaftsraten unterschieden sich jedoch nicht signifikant (34 versus 18 %). Um eine klinische Schwangerschaft zu erzielen, wurden 21 vitrifizierte und 45 langsam eingefrorene Eizellen benötigt, so Dr. Gary Smith.

Das Team von Dr. Andrea Borini (Bologna) hat die Daten der ersten 105 Kinder vorgestellt, die aus Kryoeizellen entstanden sind. Von insgesamt 149 Schwangerschaften laufen

23 noch fort, bei 89 Geburten kamen 105 Kinder zur Welt – mit normalem Geburtsgewicht. Zwei der Neugeborenen wiesen Malformationen auf (Atresie der hinteren Nasenöffnung, Rubinstein-Taydi-Syndrom), bei beiden Vätern lag ein ausgeprägter männlicher Faktor vor. *Le ◀*

„The Fast Track“

Bei idiopathischer Sterilität ist der Kinderwunsch schneller verwirklicht, wenn nach drei misslungenen Inseminationsversuchen direkt ein IVF-Programm angeschlossen wird. Rund drei Monate sparen sich die Paare auf diesem „fast track“, berichtete Dr. Richard Reindollar (Boston). Er stützte sich auf das Ergebnis einer prospektiv randomisierten Studie mit 503 Paaren. Die Hälfte wurde konventionell mit drei Zyklen IUI unter Clomifen behandelt, danach drei Zyklen IUI mit FSH-Stimulation, erst dann erfolgten IVF-Zyklen. Die zweite Gruppe wurde direkt nach den Clomid-Zyklen ins IVF-Programm aufgenommen. Hier entstanden binnen neun Monaten 167 Schwangerschaften, während in der „langsamen Gruppe“ innerhalb von zwölf Monaten 157 Graviditäten induziert wurden. *Le ◀*

Veranstaltungshinweis

Das 3. Mindener Symposium mit dem Schwerpunkt Reproduktionsmedizin und Onkologie

Das 3. Mindener Symposium mit dem Schwerpunkt Reproduktionsmedizin und Onkologie findet am 23. April 2008 um 15 Uhr im AudiMax der FH Minden statt. Angefangen von molekular-genetischer Diagnostik bei Mammakarzinomen bis hin zu Kryokonservierung von Spermatozoen bei Tumorerkrankungen widmen sich die Redner ausgiebig den Bereichen moderner Krebstherapie und Fertilitätsprotektion. Mit Spannung erwarten die Gastgeber das Referat von Prof. Dr. von Wolff, der mit der Idee, Ovargewebe als Fertilitätsreserve einzufrieren, medizinisches Neuland betreten hat.

Kontakt: Gemeinschaftspraxis Dr. Onno Buurman und Kollegen, Artilleriestraße 9a, 32427 Minden, Dr. med. Dipl.-Biochem. Onno Buurman, Tel.: 0571-97 260 0, Fax: 0571-97 260 99, E-Mail: buurmann@kinderwunsch-minden.net

Sexualprobleme mit Empathie professionell aufdecken

Über sexuelle Probleme redet frau beim Gynäkologen von sich aus nur ungern – sie wünscht sich vielmehr die ärztliche Initiative. Die Fallstricke und wegweisenden Fragen zur Abklärung der „Störfaktoren“ in der täglichen Praxis hat Dr. Anneliese Schwenkhagen (Hamburg) bei einer Veranstaltung in Berlin engagiert aufgezeigt.

Den Frauen ist es schlichtweg peinlich, Schwierigkeiten auf sexuellem Gebiet anzusprechen, auch wenn sie erheblich darunter leiden. In diesem Punkt stimmen alle Ergebnisse von Umfragen in Europa, den USA und Australien überein. Wenn jedoch der Frauenarzt bei Fragen zur Gesundheit der Patientin allgemein auch das Thema Sexualleben anschneidet, geben 16 % der Frauen an, sexuelle Schwierigkeiten zu haben. Wird nicht nachgefragt, berichten dagegen nur drei Prozent von sexuellen Problemen. Erstaunlicherweise haben jüngere Frauen sogar eine höhere Hemmschwelle als Frauen über 45 Jahren. Was ein sexuelles Problem ist, ist offensichtlich eine epochale Frage sowie eine der individuellen Sicht auf die Dinge: Während es sich im 19. Jahrhundert nicht ziemte, als Frau „Lust zu haben“ und zur Behandlung von vielerlei Krankheiten die Clitoridektomie empfohlen wurde, ist das Problem heute vielmehr das, „keine Lust zu haben“, so Frau Schwenkhagen.

Die Dimension des Themas beleuchtet die WISHeS-Studie (Woman's International Sexuality and Health Survey) mit 1 365 Teilnehmerinnen im Alter zwischen 20 und 70 Jahren aus Deutschland, England, Frankreich und Italien: Ein knappes Drittel (29 %) beklagte mangelndes sexuelles Verlangen, jede Fünfte (22 %) gab Probleme mit der Erregung oder Schwierigkeiten mit dem Orgasmus (19 %) und jede Siebte Schmerzen beim Verkehr (14 %) an. „So weit die Zahlen. Entscheidend ist aber nicht das Symptom per se, sondern die Frage, ob daraus ein persön-

licher Leidensdruck entsteht“, betonte die Gynäkologin. So gibt rund die Hälfte der Frauen in der späten Postmenopause (60 bis 70 Jahre) eine niedrige Libido an, aber das „stört“ in dieser Altersgruppe nur knapp jede vierte Frau. Unter den jungen Frauen leiden dagegen 65 % massiv daran, am ausgeprägtesten nach früherer Ovariectomie.

Welche Rolle spielen Hormone?

Dass Sexualhormone beim Sexualleben eine Rolle spielen, ist mehr als nahe liegend. Eine australische Studie weist aus, wie sich Wechseljahre auf die verschiedenen sexuellen Funktionen auswirken: Die sexuelle Ansprechbarkeit sinkt, die Häufigkeit der sexuellen Aktivitäten und die Libido vermindern sich, Schmerzen beim Verkehr nehmen zu – und auch Probleme in der Partnerschaft. Umgekehrt können auch Partnerschaftsprobleme zu sexuellen Schwierigkeiten führen, ebenso wie psychische Störungen (Angst, Depression) und organische Faktoren (vaskulär, neurogen, endokrin).

Anders als früher, als in der Regel noch viel höher dosierte Hormon-Präparate zur Behandlung von Wechseljahresbeschwerden zum Einsatz kamen, kann es durch die heute angestrebte niedrig dosierte Hormontherapie auch unter laufender Hormontherapie zu Schmerzen beim Verkehr kommen. Die niedrigen systemischen Estradiolspiegel reichen zwar meist völlig aus, um die typischen klimakterischen Beschwerden zu behandeln, vaginal wird aber oft keine ausreichende Estrogenisierung erreicht, beobachtet Frau Schwenkhagen. Eine ausreichende Estrogenisierung ist aber sowohl für die sexuelle Reaktion als auch bei Dyspareunie wichtig. Mit ausschlaggebend sind aber auch das vorherige „Niveau“ der sexuellen Partnerschaft und Komorbiditäten. „Bei einer Dyspareunie ist zu eruieren, ob beim Intimkontakt immer schon Schmerzen bestanden

haben, ob und wann sie sich verstärkt haben – oder ob sie erst im Klimakterium aufgetreten sind.“

In der eigenen Praxis sieht die Gynäkologin bei Frauen mit Sexualproblemen relativ häufig eine nicht ausreichende Estrogenisierung im Urogenitalbereich. Sie empfiehlt dann eine systemische niedrig dosierte Hormontherapie und zusätzlich eine konsequente lokale Behandlung mit Estrogenen (etwa Estriol in Form von Oekolp®).

„Wichtig ist, dass die Frauen die Erhaltungstherapie auch fortführen und nicht mit Aufbrauchen der Packung die Behandlung beenden. Das muss man den Frauen verständlich erklären.“ In der eigenen Praxis hat Frau Schwenkhagen nicht selten Frauen mit rezidivierenden Urogenitalinfekten erlebt, die bei estriolhaltigen Ovula oder Cremes sofort sagen: Das habe ich schon mal bekommen, das hilft nicht. Die genauere Nachfrage ergibt dann allerdings, dass die Patientin die Behandlung als beendet betrachtet hat, als die Packung leer war – mit dem Ergebnis, dass die Symptome zurückkehrten, wenn die lokalen Estrogenspiegel wieder fielen.

Bei Patientinnen mit Hysterektomie oder Adnexektomie, die unter mangelndem sexuellen Verlangen leiden, kann zusätzlich zur Estrogentherapie auch eine transdermale Testosteron-Behandlung den „Kick“ wiederbringend den Erfolg zu beurteilen, muss die Frau allerdings drei bis sechs Monate „durchhalten“.

Sexuelle Probleme sind nicht so selten, wenn der Arzt das Thema von sich aus anspricht. Diese Initiative wünschen sich über 80 % der Patientinnen. Sie haben weniger Probleme, wenn der Gynäkologe professionelle Fragen stellt und mit dem Thema offen umgeht, Verständnis und Empathie zeigt und die Sorgen der Betroffenen ernst nimmt. Wegweisend in der Diagnostik ist der Leidensdruck. Die Schlüsselfrage: Besteht die Lustlosigkeit in allen „Lebenslagen“ (Depression?) oder nur in speziellen Situationen (Stress?) oder nur in Bezug auf den Partner?

Red. ◀

Frühes Mammakarzinom Anthrazyklin-frei behandeln Zwei Docetaxel-haltige Regime (Taxotere®) ohne Anthrazyklin als neue Therapieoption

Beide Regime erwiesen sich in klinischen Phase III-Studien als mindestens so wirksam wie die Anthrazyklin-haltige Chemotherapie im jeweiligen Kontrollarm. Das TC-Regime erreichte sogar einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil. Angesichts der Datenlage müsse genau überlegt werden, welche Patientin mit frühem Mammakarzinom adjuvant noch mit einer Anthrazyklin-haltigen Chemotherapie behandelt wird, betonte Prof. Eiermann (München). Gerade in der potenziell kurablen Therapiesituation des frühen Mammakarzinoms sollte ein unnötiges kardiales Risiko vermieden werden. Prof. Eiermann empfiehlt daher das TCH-Regime mit Docetaxel, Carboplatin und Trastuzumab als Therapie der ersten Wahl für Patientinnen mit frühem HER2-positivem Mammakarzinom. Das TCH-Regime war in der BCIRG 006-Studie, einer 3-armigen Phase-III-Studie bei über 3 000 Patientinnen mit HER2-positivem frühem Mammakarzinom genauso wirksam wie das Anthrazyklin-haltige AC-TH-Regime (Doxorubicin/Cyclophosphamid gefolgt von Docetaxel/Trastuzumab). Beide Regime waren dem AC-T-Regime ohne Trastuzumab signifikant überlegen. Anders jedoch als die Therapie mit AC-TH

induzierte das TCH-Regime kein erhöhtes kardiales Risiko [1].

Überlebensvorteil durch Docetaxel/Cyclophosphamid

Vier Zyklen Docetaxel/Cyclophosphamid (TC) erreichten in der US Oncology 9735-Studie im Vergleich zu vier Zyklen Doxorubicin/Cyclophosphamid (AC) einen signifikanten Überlebensvorteil für Patientinnen mit frühem Mammakarzinom. Mehrheitlich handelte es sich um Patientinnen ohne Lymphknotenbefall bzw. mit 1-3 befallenen Lymphknoten. Das Sterberisiko der Patientinnen wurde um 31 % reduziert ($p = 0,0032$). Ältere Patientinnen (≥ 65 Jahre) profitierten im gleichen Umfang von der TC-Behandlung wie die jüngeren Patientinnen. Prof. Eiermann empfiehlt vier Zyklen TC für Patientinnen mit HER2-negativem Mammakarzinom, speziell dann, wenn kein Lymphknotenbefall vorliegt. Bei Patientinnen mit Lymphknotenbefall sieht Eiermann im TC-Regime eine wichtige Alternative zum TAC-Regime (Docetaxel/Cyclophosphamid/Doxorubicin), wenn der Allgemeinzustand der Patientin reduziert oder sie kardial vorbelastet ist. TC wurde in der US Oncology Studie auch von älteren Patientinnen gut vertragen. Ob TC wirksamer oder äquieffektiv zum TAC-

Regime ist, ist derzeit in Ermangelung entsprechender Daten unklar, wird aber in einer randomisierten Phase-III-Studie geprüft.

Kein prognostischer Vorteil durch Anthrazykline

Die klinischen Studienergebnisse zugunsten der Anthrazyklin-freien Kombinationen werden durch molekularbiologische Untersuchungen gestützt, die das Topoisomerase II α (a)-Protein als wichtiges Target der Anthrazykline identifiziert haben. Letzteres ist jedoch nur bei einem Drittel der HER2-überexprimierenden Mammakarzinome co-amplifiziert und wurde bislang nicht bei Patientinnen mit HER2-negativem Mammakarzinom nachgewiesen. Da nur 20–25 % der Patientinnen ein HER2-überexprimierendes Mammakarzinom aufweisen, haben demnach nur etwa 8 % aller Patientinnen mit Mammakarzinom einen Vorteil von einer Anthrazyklin-haltigen Chemotherapie. Bei diesen 8 % der Patientinnen lässt sich der Vorteil der Anthrazykline jedoch durch Trastuzumab kompensieren. Subgruppenanalysen der BCIRG 006 Studie zeigen, dass das Anthrazyklin keinen zusätzlichen Vorteil bei Topoisomerase II-co-amplifizierten Patientinnen induziert, wenn diese zusätzlich Trastuzumab erhalten [2].

[1] Slamon et al., SABCs 2006, #52

[2] Slamon et al., SABCs 2007, #13.

Quelle: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Fünf Jahre NuvaRing:

Der Verhütungsring setzte neue Maßstäbe bei der hormonellen Kontrazeption

Nur einmal im Monat an die Verhütung denken und dabei so sicher verhüten wie mit der Pille – diese stressfreie und moderne Art der Verhütung ermöglicht NuvaRing®. Seit seiner Einführung vor fünf Jahren im Februar 2003 vertrauen inzwischen über 315 000 Frauen auf die moderne Verhütungsmethode. Damit belegt der Verhütungsring Platz drei auf dem

Markt der hormonellen Kontrazeptiva. Bereits in den Jahren 2003 und 2004 wurde der NuvaRing von deutschen Gynäkologen zum innovativsten Produkt des Jahres im Rahmen der Ärzte-Umfrage „Pharma Trend“ von der Fachzeitschrift Pharmabaronometer gewählt.

Der hormonhaltige Verhütungsring wird von der Frau selbst in die Scheide eingeführt. Dort setzt er pro Tag 15 µg Ethinylestradiol (EE) und 120 µg Etonogestrel frei, die über das Scheidenepithel in den Blutkreislauf gelangen. Nach wenigen Tagen stellen sich konstante Hormonspiegel im Serum ohne starke tägliche Schwankungen ein. NuvaRing ist bezogen auf den Estrogengehalt das derzeit am niedrigsten dosierte

kombinierte hormonelle Verhütungsmittel, das wie die „Pille“ den Eisprung vollständig und zuverlässig unterdrückt.

Der Verhütungsring wird von der Frau selbst nach drei Wochen wieder entfernt und die Abbruchblutung setzt ein. Anschließend beginnt ein neuer Anwendungszyklus mit einem neuen Ring. Die vaginale Applikation beeinträchtigt die kontrazeptive Sicherheit selbst bei Magen-Darm-Problemen wie Erbrechen oder Durchfall nicht. Das vaginale Freisetzungssystem stellt eine gute Alternative zur oralen hormonellen Kontrazeption dar.

Quelle: Organon GmbH, Oberschleißheim

Optimierung des Anämiemanagements bei Chemotherapie-induzierter Anämie

Verbesserung des Anämiemanagements durch längere Dosierungsintervalle

Eine randomisierte, multizentrische, Open-Label Studie der Phase II stellt zum ersten Mal die Flexibilität des Aranesp®-Dosierungsregimes dar und bewertete die Effektivität und Sicherheit des verlängerten Dosierungsintervalls.

Anämische Patienten (n=374) mit soliden Tumoren erhielten in dieser Studie alle zwei Wochen (Q2W) Darbepoetin alfa in einer Dosierung von 300 µg, sofern die Chemotherapie wöchentlich, alle zwei oder vier Wochen appliziert wurde, bzw. alle drei Wochen (Q3W) Darbepoetin alfa in einer Dosierung von 500 µg, sofern die Chemotherapie im Rhythmus von drei Wochen appliziert wurde. Im Kontroll-Arm erhielten 378 Patienten mit Chemotherapie-induzierter Anämie wöchentlich (QW) 150 µg unabhängig vom verabreichten Chemotherapie-Regime.

Primärer Endpunkt der Studie war die mittlere Veränderung des Hb-Wertes in Woche 13 gegenüber der Baseline. Dabei erwies sich die zwei- bzw. dreiwöchentliche Gabe gegenüber der wöchentlichen Anwendung als ebenbürtig (ausgewertete Daten: 1,3 g/dl QW [n=257] vs. 1,2 g/dl Q2W und Q3W [n=253]). Der prozentuale Anteil an Patienten mit einem erreichten Hb-Wert ≥ 11 g/dl war vergleichbar (Kaplan-Meier 76 % QW vs. 71 % Q2W/Q3W). Ein zusätzlicher Vorteil für Patienten, Pflegepersonal und Ärzte ist die Einsparung an Zeit und Aufwand sowie die Möglichkeit einer synchronen Verabreichung mit der Chemotherapie.

Positives Nutzen-Risiko-Profil

Zwei kombinierte Analysen berichten über die Ergebnisse von sechs Placebo-kontrollierten Studien mit Aranesp®. Patienten mit nicht-myeloischen Tumoren und mindestens einem vorausgegangenen Chemotherapie-Zyklus sowie zusätzlich geplanten Chemotherapie-Zyklen wiesen bei der Randomisierung ein Hb-Level von weniger als 11-13 g/dl auf.

Durch die Gabe von Aranesp® konnte die Anzahl an Transfusionen deutlich vermindert werden und das hämatopoetische Ansprechen, d.h. ein Anstieg des Hb-Wertes um mehr als 2 g/dl oder ein Hb-Wert mehr als 12 g/dl, war signifikant zu Gunsten der Behandlung mit Aranesp®. Bezüglich des Sterberisikos, der Progression der Erkrankung und des progressionsfreien Überlebens konnten zwischen den beiden Kohorten keine Unterschiede festgestellt werden.

„Nach Beurteilung der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) überwiegt bei Patienten mit Chemotherapie-induzierter Anämie bei leitliniengerechtem Einsatz der Nutzen der Erythropoese stimu-

renden Wirkstoffe (ESAs) die Risiken“, stellte Prof. Dr. Hartmut Link (Kaiserslautern) fest. Laut den aktuellen Empfehlungen der EORTC zum Einsatz von ESAs bei der tumorassoziierten Anämie unter Chemotherapie sind die wichtigsten Ziele der Therapie mit ESAs die Verbesserung der Lebensqualität und die Vermeidung von Transfusionen, die ihrerseits ein Risiko darstellen. Wichtig für die Anwendung ist die Einhaltung der Leitlinie für den Einsatz bei anämischen Tumorpatienten. Bei Tumorpatienten unter Chemotherapie sollte die Behandlung mit Erythropoietin bei einem Hb-Wert von 9–11 g/dl, je nach Anämie-Symptomatik, begonnen werden.

Red. ◀

Quelle: 14. European Cancer Conference (ECCO) Barcelona.

EU-Zulassung für Ivemend® zur Prävention von Übelkeit und Erbrechen nach Chemotherapie

Mit Fosaprepitant-Dimeglumine (Ivemend®) gibt es eine neue intravenöse Therapie zur Prävention von Übelkeit und Erbrechen nach Chemotherapie. Das Medikament enthält eine intravenös anzuwendende Vorstufe (Prodrug) der oralen Darreichungsform von Emend® (Aprepitant). Das Prodrug Fosaprepitant wird nach parenteraler Gabe im Körper schnell in Aprepitant umgewandelt. Ivemend® ist als Teil einer Kombinationstherapie zur Prävention akuter und verzögerter Übelkeit und Erbrechen bei hoch emetogener auf Cisplatin-basierter Chemotherapie sowie bei moderat emetogener Chemotherapie zugelassen.

Fosaprepitant kann als neue Option an Tag 1 der Behandlung vor der Chemotherapie alternativ zur oralen Darreichungsform (Emend® 125mg Hartkapseln) eingesetzt werden. Das empfohlene Therapieregime für Tag 2 und 3 ist nach wie vor je eine 80-mg-Kapsel Emend®, um den Patienten über den Zeitraum von fünf Tagen vor Übelkeit und Erbrechen zu schützen. Die Zulassung von Ive-

mend® basiert auf einer Studie, die die Bioäquivalenz von 115 mg intravenös verabreichtem Ivemend® im Vergleich zu 125 mg oral verabreichtem Emend® gezeigt hat – bei guter Verträglichkeit. „Übelkeit und Erbrechen gehören zu den meist gefürchteten Begleiterscheinungen einer Chemotherapie. Patienten, Krankenschwestern und Onkologen wissen, wie wichtig es ist, dieses Problem in den Griff zu bekommen“, so Dr. med. Matti Aapro, Onkologe und Leiter des Genolier Krebszentrums bei Genf. „Auch wenn die orale Darreichungsform von Emend® für viele Patienten eine hervorragende Therapieoption darstellt, bietet die Zulassung von Ivemend® mehr Flexibilität und Wahlfreiheit bei der Prävention von Übelkeit und Erbrechen ab dem ersten Tag des ersten Zyklus der Chemotherapie.“

Die Zulassung gilt für alle 27 EU-Mitgliedsstaaten wie auch für Norwegen und Island. In Kürze wird das Medikament in Deutschland eingeführt. ◀

Quelle: MSD SHARP & DOHME GMBH, Haar

Hermann Behre: Neuer Präsident der Deutschen Gesellschaft für Reproduktionsmedizin



Professor Hermann Behre, Direktor des Zentrums für Reproduktionsmedizin und Andrologie des Universitätsklinikums Halle an der Saale, ist neuer Präsident der Deutschen Gesellschaft für Reproduktionsmedizin.

Der hallesche Mediziner Prof. Dr. med. Hermann M. Behre ist neuer Präsident (Sitzungsperiode 2008/2009) der Deutschen Gesellschaft für Reproduktionsmedizin (DGRM). Die DGRM ist die größte und älteste interdisziplinäre Gesellschaft auf dem Gebiet der Fortpflanzungsmedizin in Deutschland. Sie feiert in diesem Jahr ihr 50-jähriges Bestehen. Die Reproduktionsmedizin ist eine Disziplin der Human- und Veterinärmedizin zwischen den Fachgebieten Frauenheilkunde und Urologie, Der-

matologie und internistischer Endokrinologie, der Reproduktionsgenetik sowie der Reproduktionsbiologie.

Der 46-Jährige ist Direktor des Zentrums für Reproduktionsmedizin und Andrologie des Universitätsklinikums Halle (Saale). Das im vergangenen Jahr gegründete Zentrum ist die erste universitäre Einrichtung dieser Art in Deutschland, welche Frau und Mann gleichermaßen bei einem unerfüllten Kinderwunsch umfassend betreut. Professor Behre hat seit 2000 in Halle den ersten Lehrstuhl für Andrologie inne. Seine Tätigkeitsschwerpunkte sind unter anderem die Diagnostik und Behandlung bei unerfülltem Kinder-

wunsch, Störungen der Geschlechtshormone, Erektionsstörungen sowie hormonellen Veränderungen des alternden Mannes.

*Jens Müller M.A., Medizinische Fakultät/
UKH Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg* ◀

Prof. Dr. Thomas Römer, Chefarzt der Abt. für Gynäkologie und Geburtshilfe am Evangelischen Krankenhaus Köln-Weyertal, ist zum Präsidenten der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologische Endoskopie gewählt worden und tritt dabei die Nachfolge von Prof. Rudi-Leon De Wilde (Oldenburg) an. *Le* ◀

Privatdozentin Dr. rer. nat. Ruth Grümmer, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Essen, ist zur außerplanmäßigen Professorin der Universität Duisburg/Essen ernannt worden. *Le* ◀

IMPRESSUM

Herausgeber:

Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. habil.
Joachim F. Schindler

Chefredaktion und Schriftleitung:

Prof. Dr. Dr. J.F. Schindler (v.i.S.d.P.)

Redaktion:

M. Klafke (mk), S. Brandis (sb),
I. Maison (mai), H. Schorn (her)

Wissenschaftlicher Beirat:

Prof. Dr. med. A. Heufelder
Dr. med. J. Kociszewski
Prof. Dr. med. Heinz Kölbl
Prof. Dr. med. H.v. Mathiessen
Prof. Dr. med. A.O. Mueck
Prof. Dr. med. Aksam A. Yassin

Ständige Mitarbeiter:

Dr. R. Leinmüller (Le)
Dr. R. Manz (rm)

Verlag:

pro anima medizin medien OHG
Amselstr. 18
45472 Mülheim a.d. Ruhr
Tel.: (0208) 3056-166,
Fax: (0208) 3056-167
E-Mail: info@pro-anima.de

Layout/Satz:

Tobias Schindler

Anzeigen:

pro anima medizin medien OHG
Amselstr. 18
45472 Mülheim a.d. Ruhr
Karin Burghardt
Tel.: (02054) 15529,
Fax: (02054) 15528
E-Mail: anzeigen@pro-anima.de

Anzeigenpreise:

Es gelten die Mediadata vom
01. Januar 2008

Druck:

Walter Perspektiven GmbH, Oberhausen

Druckauflage: 12 500

Erscheinungsweise:

6 x im Jahr

Abonnement:

Jahresabonnement (6 Ausgaben)
Euro 60,- inkl. Porto und Versand, Einzelheft: Euro 12,-

Angaben zu Dosierungen, Anwendungshinweisen, Applikationsformen sind vom jeweiligen Anwender auf die Richtigkeit zu prüfen.

Namentlich gezeichnete Beiträge geben nicht die Meinung der Redaktion wieder, sondern sie fallen in den Verantwortungsbereich der Autoren.

Übersetzungen, Vervielfältigung, Nachdruck sowie Reproduktion bedürfen der schriftlichen Genehmigung des Verlages.

ISSN: 1863-7019

