Mammographie-assoziiertes Risiko für die Entstehung eines Mammakarzinoms

Bei BRCA1/2-Mutationsträgerinnen ist ein Ziel die Früherkennung eines Karzinoms durch den frühen Einsatz der Bildgebung. Haben wir jedoch Hinweise, dass der frühe und regelmässige Einsatz der Mammographie auch Ursache für die Entstehung dieser Karzinome sein könnte? Diese Vermutung und Befürchtung wurde schon oft geäussert, aber bisher haben Studien zu dieser Fragestellung widersprüchliche Ergebnisse gezeigt. Liegt eine BRCA1/2-Mutation vor, dann funktionieren DNA-Reparaturmechanismen nicht mehr korrekt und durch ionisierende Strahlung potentiell entstehende Schäden können ineffizienter korrigiert werden. Die Strahlenbelastung der Mammographie ist heute tief und liegt bei etwa 4 mGy. Ist diese Dosis ausreichend, um das Entstehungsrisiko für ein Mammakarzinom in dieser Situation wirklich signifikant zu erhöhen?

Der holländische Epidemiologe Pijpe und seine Mitarbeiter untersuchten durch Befragung 1122 BRCA1/2-Mutationsträgerinnen aus drei nationalen Kohortenstudien. Die Ergebnisse wurden im British Medical Journal publiziert (Pijpe A. et al.). BMJ 2012; 345:e5660, *http://www.bmj.com/content/345/bmj.e5660*).

174 (15.5 %) der Studienteilnehmerinnen waren bereits an einem Mammakarzinom erkrankt. Die applizierte Gesamtstrahlenbelastung des Brustgewebes wurde von allen Studienteilnehmerinnen ermittelt. Etwa 50 % der Frauen hatten bereits mindestens eine Mammographieuntersuchung erhalten. Diese Kohorte wurde verglichen mit den Frauen, die keine radiographische Diagnostik hatten. Die erstaunlichen Ergebnisse zeigen, dass die Mammakarzinomrate um 90 % erhöht ist, wenn die Untersuchung in jungem Alter (<30 Jahre) durchgeführt wurde. Für Untersuchungen, die nach dem 30. Lebensjahr durchgeführt wurden, scheint die Rate kaum noch erhöht zu sein. Es konnte auch ein klarer dosisabhängiger Effekt nachgewiesen werden. Für eine Strahlenbelastung <2 mGy wurde eine Risikoerhöhung von 63 %, für 2-17 mGy 75 % und >17 mGy eine Erhöhung um den Faktor vier, im Vergleich zu den Frauen die keine Strahlenbelastung hatten, nachgewiesen.

Kommentar
Diese Ergebnisse können folgendermassen interpretiert werden: Wenn bei einer BRCA1/2-Genmutationsträgerin im Alter zwischen 20 und 30 Jahren eine einzige Mammographie mit einer Strahlendosis von 4 mGy durchgeführt wird, dann erhöht sich das Risiko für die Entstehung eines Mammakarzinoms bei dieser Patientin um 55 %. Wenn 100 noch nicht erkrankte Genmutationsträgerinnen im Alter von 30 Jahren beobachtet werden, dann muss davon ausgegangen werden, dass ca. neun dieser Frauen innerhalb der nächsten 10 Jahre an Brustkrebs erkranken werden. Wenn eine zusätzliche diagnostische Mammographie bei diesen 100 Frauen durchgeführt wird, dann werden 5 weitere Frauen innerhalb dieser Zeit zusätzlich an Brustkrebs erkranken.

Mit der Publikation dieser Ergebnisse und weiterer bekannter Daten befinden wir uns in einem Dilemma mit Bezug auf die Beratung von Frauen mit erhöhtem Mammakarzinom-Risiko aufgrund des Vorliegens einer BRCA1/2 Genmutation. Patientinnen in dieser Situation, und wir als betreuende Ärztinnen und Ärzte, wünschen oft die Durchführung einer besonders intensivierten bildgebenden Vorsorge-Diagnostik. Welche Optionen stehen uns in dieser Situation zur Verfügung:

Kernspinntomographie anstatt Mammographie:
*Im Alter von <30 Jahren stellt eine bildgebende Diagnostik auf Basis von nicht-ionisierender Strahlung sicher die Methode der ersten Wahl dar. Die MRI-Untersuchung hat sich in dieser Situation als Screening-Methode etabliert und soll der Mammographie vorgezogen werden. Auch in den aktuellen interdisziplinären S3-Leitlinien (*http://www.krebsgesellschaft.de/download/S3_Brustkrebs_Update_2012_OL_Langversion.pdf*) wird empfoh-*

len, bei Frauen mit nachgewiesener BRCA1/2-Genmutation ab dem Alter von 25 Jahren jährlich die Kernspintomographie zur intensivierten Vorsorge durchführen zu lassen. Ab dem 30. Lebensjahr soll die Bildgebung zusätzlich zur MRI-Untersuchung auch jährlich mit einer Mammographie ergänzt werden.

Weitere Optionen:
Die Sonographie hat ihren Stellenwert in der Brustdiagnostik heute fest verankert. Bereits 1984 beschrieben Leucht et al. (Geburtsh Frauenheilk 1984; 44:557–562. DOI: 10.1055/s-2008-1036301) in einer prospektiven Studie mit 1015 Patientinnen eine Sensitivität von ca. 77–83 %. Die Sonographie entwickelte sich über die letzten Jahrzehnte zur wichtigsten additiven Brustuntersuchungstechnik zur präoperativen differentialdiagnostischen Dignitätsaussage in Kombination mit der Mammographie.

Qualifizierte Beratungsstellen für Patientinnen mit familiärer Mammakarzinombelastung sind dringend notwendig. Durch gezielte Erfassung und Beratung kann viel Unsicherheit und Angst abgebaut werden. Wir bekommen häufig Anfragen sowohl von niedergelassenen Kolleginnen und Kollegen als auch von Patientinnen betreffend dem weiteren Vorgehen und der Beratung bei Vorliegen einer „familiären Belastung Mammakarzinom". Dies ist immer sehr schwierig zu beantworten, da die vorhandenen Informationen über die Anzahl und das Alter der in der gesamten Familie Betroffenen oft inkomplett sind und der Begriff „familiäre Belastung" meist inadäquat verwendet wird – so werden häufig Patientinnen mit dem Begriff „familiäre Belastung" konfrontiert, wenn in der Vergangenheit bei einem Familienmitglied, unabhängig vom Alter bei Erstdiagnose, ein Mammkarzinom auftrat. Hier scheint noch ein grosser Aufklärungsbedarf vorhanden zu sein. Die Aufgabe der korrekten Erfassung und vollumfänglichen Beratung sämtlicher adäquater Optionen mit allen möglichen Konsequenzen obliegt den spezialisierten, interdisziplinären Brustzentren in Kooperation mit den die Patientin und die Familienmitglieder betreuenden Kolleginnen und Kollegen.

Nik Hauser

Bipolare Gefässversiegelung oder konventionelle Klemmentechnik bei der vaginalen Hysterektomie?

Computergesteuerte bipolare Gewebsversiegelungsinstrumente mit gleichzeitiger Schneidapplikation sind bei der endoskopischen Hysterektomie mittlerweile der Goldstandard. Anders sieht die Situation bei der vaginalen Hysterektomie aus. Sieht man einmal ab von der Biclamp®-Technik, die aber den Nachteil eines ungesteuerten Stromflusses und des Fehlens einer gleichzeiteigen Schneidapplikation aufweist, hat es bisher keine der renommierten Markleader geschafft, ein dafür brauchbares Instrument auf den Markt zu bringen.
Da scheint sich aber jetzt etwas zu tun, zumindest, wenn man den Ergebnissen einer niederländischen randomisierten und kontrollierten Multicenterstudie folgt (BJOG 2012; 119:1473–1482). In dieser Studie wurden 100 Pat. entweder konventionell (Klemme und Umstechung/KU) oder mit einem neuen Ligasure® Instrument (Ligasure Impact®/LI) operiert. Outcome Measueres waren Pain Score, Op.-Zeit, Blutverlust, Komplikationen, Lebensqualität bezogen auf Beckenorganfunktion und schliesslich die Kosten. Signifikante Unterschiede gab es bei der Op.-Zeit (LI: 60Min;KU: 71 Min) sowie beim postoperativen Schmerz-Score. Dieser war für LI am Op.-Tag selbst besser, nicht aber im weitern Verlauf. Die Kosten (LI:3102EUR; KU: 2903 EUR) waren zwar etwas günstiger für die konventionelle Technik aber nicht signifikant.

Kommentar
Diese Studie hat mich zunächst etwas erstaunt. Bereits mehrfach hatte ich verschiedene computergesteuerte und extra für die vaginale Hysterektomie konstruierte Versiegelungsinstrumente als Prototypen ausprobiert und immer musste ich frustriert feststellen, das offensichtlich

Kernaussagen

- Bipolare Versiegelungstechnik und integriertes Schneiden ist dem Absetzen der Pedikel bei der vag. HE Op.-Zeit mässig nicht nur bei Anfängeroperationen sondern auch bei erfahrenen Operateuren signifikant überlegen.
- Die neue Technik ist zwar etwas teurer (aber nicht signifikant), bietet aber für die Pat. signifikant weniger Schmerzen in den ersten 24 h nach der Operation

der Zug auf dem festen Gewebe insbesondere im Sakrouterinligamentbereich aber auch bei den Uterinagefässen eine seriöse Versiegelung der Gefässe nicht zulässt. Die Probe auf das Exempel mit dem neuen Instrument hat mir aber gezeigt, dass das Ligasure Impact® offensichtlich technische Vorteile hat. Nach Auskunft der Herstellerfirma liegt das einerseits an der Plattform, welche bis zu 3500 mal/sec den Gewebswiderstand misst und damit den optimalen Moment der Versiegelung, zum anderen aber auch an der Klemme selbst, welche so konstruiert ist, dass sie über die gesamte Branchenlänge einen konstanten Druck ausübt. Gerade Letzteres scheint mir ein sehr wesentlicher Punkt zu sein.

Wird das alles nun dazu führen, dass diese Versiegelungstechnik auf Zukunft gesehen Klemme und Umstechung bei der vaginalen HE ablöst? Davon bin ich fest überzeugt. Einerseits, weil das Erlernen der Klemmen-Umstechungstechnik definitiv nicht einfach ist (in dieser Studie waren zu einem grossen Teil Ausbildungsoperateure involviert, interessanterweise waren die Op.-Zeiten auch bei der Gruppe der erfahrenen Operateuren signifikant besser im Ligasure®-Arm) und andererseits hat sich bisher der technische Fortschritt generell nicht aufhalten lassen, auch nicht in der Medizin.

Bernhard Schüssler

LigaSure Impact™ Instrument
Designed for open urology procedures

COVIDIEN
positive results for life™

LigaSure™ Technology compared to traditional ligation techniques has been clinically shown to:

- Significantly reduce operative blood loss – up to 79%[1]
- Reduce costs – up to 34%[1, 2, 6]
- Significantly reduce operative time – up to 59%[1]
- Significantly reduce length of hospital stay – up to 56%[3]
- Reduce fluid and incidence of lymphedema[4, 5, 7]

1. Leonardo C, et al. *Journal Endourology.* 2005;19(8):976-978.
2. Manasia P, et al. *Archivio Italiano Urologia e Andrologia.* 2003;75(4):199-201.
3. Metzelder ML, et al. *Journal Laparoendoscopic Advanced Surgerical Technique A.* 2006;16(5):522-525.
4. Crawford ED, et al. *Grand Rounds Urology.* 1999,1(4);10-17.
5. Constant DL, et al. *Transplantation.* 2004;78(11):1661-1664.
6. Sengupta S, et al. *ANZ Journal of Surgery.* 2001;71(9):538-540.
7. Gallo Rolania FJ, et al. *Arch Esp Urol.* 2002;55(5):535-538.

Covidien Switzerland Ltd.
Roosstrasse 53
8832 Wollerau
Switzerland

+41 44 786 50 50 [T]
+41 44 786 50 10 [F]

Aspirin forever and everyone?

Seit wenigen Jahren empfiehlt das National Institute for Health and Care Excellence (NICE) in England jeder schwangeren Frau mit einem hohen oder mindestens zwei mittleren (Tabelle 1) Risiken für eine Präeklampsie täglich 75 mg Aspirin ab der 12. Woche bis mindestens 38 Wochen (1). Diese Empfehlung basiert auf verschiedene Cochrane Metaanalysen und anderen Übersichtsarbeiten welche seit 2007 (und früher) bis 2013 erschienen sind (2–5). Zwei grosse Metaanalysen (2, 3) aus dem Jahr 2007 zeigen eine kleine, wenn auch signifikante Reduktion des Risikos für schwere Präeklampsien (10–17%) für Frühgeburtlichkeit (8–10%), für neonatale Mortalität (0–14%) und Wachstumsrestriktion (0–10%). Diese Studien haben ältere Metaanalysen bestätigt und sogar deren Resultate übertroffen. Das ist sehr gut und nützlich für die tägliche Praxis da wir diesen Frauen mit belasteter Vorgeschichte oder spezieller Anamnese tatsächlich etwas evidenzbasiertes anbieten können. Zwei weitere Metaanalysen welche im 2010 (4) und 2013 (5) erschienen sind, geben der Empfehlung der NICE zusätzlich Relevanz da offensichtlich die Wirkung des Aspirins ganz eminent abhängig ist vom Gestationsalter. Vor der 16. Woche gegeben und in einer Dosierung von mindestens 100 mg, ist der protektive Effekt des Aspirins beinahe beängstigend gut (Tabelle 2).

Tab. 1. Indikationen für eine Aspirinprophylaxe in der Schwangerschaft

Hohes Risiko	Chronische Nierenerkrankungen
	Autoimmune Krankheiten (v.a. SLE, APS)
	Diabetes mellitus Typ 1
	chronische Hypertonie
	Hypertensive Erkrankungen in einer Vorschwangerschaft
Mittleres Risiko	Primigravidität
	Mehrlingsschwangerschaft
	Intervall zwischen den Schwangerschaften >10 Jahre
	Alter ≥ 40 Jahre
	Familiäre Präeklampsiebelastung
	BMI ≥35kg/cm^2

Tab. 2. Schwangerschaftsoutcome in Abhängigkeit zum Zeitpunkt des Beginns der Aspirinprophylaxe (adaptiert nach Roberge et al.)

Outcome	Relatives Risiko (95% CI)	Signifikanz
Perinatale Mortalität		
≤16 Wochen	0.41 (0.19-0.92)	0.03
>16 Wochen	0.93 (0.73-1.19)	NS
Präeklampsie		
≤16 Wochen	0.47 (0.36-0.62)	<0.001
>16 Wochen	0.78 (0.61-0.99)	0.04
Schwere Präeklampsie		
≤16 Wochen	0.18 (0.08-0.41)	<0.001
>16 Wochen	0.65 (0.40-1.07)	NS
Wachstumsrestriktion		
≤16 Wochen	0.46 (0.33-0.64)	<0.001
>16 Wochen	0.98 (0.88-1.08)	NS
Frühgeburtlichkeit		
≤16 Wochen	0.35 (0.22-0.57)	<0.001
>16 Wochen	0.90 (0.83-0.97)	<0.01
Vorzeitige Plazentalösung		
≤16 Wochen	0.55 (0.21-1.47)	NS
>16 Wochen	1.56 (0.96-2.55)	NS

Kommentar

Das sind sehr gute Neuigkeiten und auf der Basis dieser Resultate ist es unethisch den Frauen mit erhöhtem Risiko für plazentagebundene Komplikationen das Aspirin vorzuenthalten oder nicht frühzeitig zu geben. Dazu kommt noch, dass diese Medikation kaum negative Auswirkungen hat auf Mutter und Kind. In einem Kommentar von J. Thornton im BJOG (6) kommt diese positive Haltung ganz klar zum Ausdruck. Er schreibt (und kritisiert scharf eine in der gleichen Ausgabe erschienene, randomisierte Arbeit bei welcher Aspirin in Risikogruppen ver-

Kernaussagen

- Frauen mit erhöhtem Risiko für Präeklampsie sollten 100 mg Aspirin täglich, beginnend vor der 16. Woche bis mindestens 34 Wochen, erhalten.
- Der Effekt von Aspirin scheint bei abendlicher Einnahme besser zu sein.
- Nach 16 Wochen ist der protektive Effekt nur moderat oder inexistent und kann zum Teil auch mit unerwünschten Wirkungen assoziiert sein.

sus Placebo untersucht worden ist), dass keine Ethikkommission mehr eine solche Studie zulassen sollte und dass der Einsatz von Aspirin in Risikogruppen nun zum Standard gehören muss. Ich bin der gleichen Meinung mit zwei wichtigen Ergänzungen:
1) die Selektion bzw. die Definition der Risikogruppen sollte nicht nur auf der Basis der Anamnese oder klinischer Befunde stattfinden, sondern man sollte – ähnlich dem Ersttrimestertest – eine objektivere Klassifizierung dieser Gruppen finden. In Bern bieten wir eine solche Beurteilung anhand der Anamnese, des mittleren arteriellen Blutdrucks, des mittleren Pulsatilitätsindex der Uterinae und biochemischen bzw. angiogenetischen Parametern im ersten Trimenon bereits an;
2) aufgepasst bei Frauen mit erhöhtem Risiko für Frühgeburt! In einer kürzlich erschienen Analyse (ELGAN Studie (7)) von extrem frühgeborenen Kindern (<28 Wochen) konnte gezeigt werden, dass Kinder von Müttern welche Aspirin oder NSAR konsumierten, das Risiko für Zerebralparese um einen Faktor 3 signifikant erhöht war. Die Autoren kamen zum Schluss, dass die Möglichkeit einer perinatalen Hirnschädigung durch diese Medikamente nicht ausgeschlossen werden kann. Wahrscheinlich ist es auch hier (wie bei der Tokolyse) wichtig eine Übereinstimmung zu finden zwischen Risikofaktor bzw. richtiger Selektion der Patientin und den vor- und Nachteile der Intervention. Aspirin scheint mir jedenfalls ein Muss zu sein bei Frauen mit erhöhtem Risiko für Präeklampsie.

Luigi Raio

Literatur

1. *http://www.nice.org.uk*
2. Askie LM., Duley L., Henderson-Smart DJ., Stewart LA. Lancet. 2007; 369:1791–8. Review.
3. Duley L., Henderson-Smart DJ., Meher S., King JF. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 2; CD004659.
4. Bujold E., Roberge S., Lacasse Y., Bureau M. et al. Obstet. Gynecol. 2010; 116:402–14.
5. Roberge S., Nicolaides KH., Dmers S., Villas P., Bujold E. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2013; 41:491–499.
6. Villa PM., Kajanitie E, Räikkönen K., Pesonen AK., et al. BJOG 2013; 120:64–74.
7. Tyler CP., Paneth N., Allred EN., Hirtz D. et al. Am. J. Obstet. Gynecol. 2012; 207:192.e1-9.