

### Präeklampsie: Ersttrimesterscreening und Aspirinprävention

Ähnlich der individualisierten Risikostratifizierung hinsichtlich Trisomien kann man seit einigen Jahren mittels Implementierung verschiedener Faktoren (demographische, biophysikalische, sonographische und biochemische Parameter) mit einem durch die FMF London validierten Algorithmus das Risiko für eine frühe (<34 Wochen) bzw. schwere Präeklampsie berechnen. Die Detektionsrate liegt bei etwa 90% bei einer falsch positiv Rate von 10%. Bei einem berechneten Risiko von  $\geq 2\%$  wäre die Idee, dass man durch die Gabe von Aspirin die Entwicklung dieser plazentagebundenen Pathologie beeinflussen kann. Ein solches Screening macht durchaus Sinn, da viele bzw. die meisten Frauen Primiparae sind, und auch sonst selten klassische Risikofaktoren ermittelt werden können. Die Präeklampsie liegt in den industrialisierten Ländern weiterhin auf Platz zwei der Gründe für die maternale Mortalität! Unter der Federführung der FMF London ist im Moment eine grossangelegte, prospektiv randomisierte und placebokontrollierte Studie (ASPREE Trial) im Gange, welche genau dieses Ziel verfolgt. Es müssen insgesamt 34000 Frauen zwischen der 12.–14. Woche rekrutiert werden, damit eine robuste Aussage gemacht werden kann.

Basierend auf die oben erwähnte grossangelegte ASPREE-Studie, hat eine neuseeländische Gruppe jedoch erste spannende Resultate publiziert. Park F und Mitarbeiter haben in einer ersten Phase den Algorithmus bei 3066 Frauen validiert. In einer zweiten interventionellen Phase hat die Gruppe bei screen positiven Frauen 150 mg Aspirin abends, bis 34 + 0 Wochen, verabreicht. Das Outcome dieser Schwangerschaften wurde sorgfältig verfolgt und die Prävalenz einer frühen Präeklampsie zwischen dem ersten und dem zweiten Kollektiv verglichen. Im interventionellen Arm konnte die Inzidenz einer Präeklampsie vor 34 Wochen oder von Frauen welche wegen Präeklampsie vor 37 Wochen entbunden werden mussten signifikant gesenkt werden. Um eine schwere Präeklampsie

zu verhindern, mussten 29 Risikofrauen mit Aspirin behandelt werden. (Ultrasound Obstet. Gynecol. 2015; DOI: 10.1002/uog.14819).

#### Kommentar

*Auch wenn die Resultate vielversprechend sind, reicht die Anzahl der bis anhin eingeschlossenen Patientinnen nicht aus, um eine statistisch relevante Aussage machen zu können. Dafür braucht es eben diese grosse Untersuchung an 10x mehr Frauen. Etwas irritierend ist die Dosis Aspirin, welche in den verschiedenen Studien verabreicht wird. Ältere Arbeiten wurden mit 50–60 mg gemacht, andere mit 75 oder 87 mg und die Franzosen geben in der Regel 150 mg. Die Wirkung des Aspirins ist dosisabhängig und ab 150 mg werden auch „aspirinresistente“ Fälle (30%!) suffizient behandelt. In dieser Studie wurde als biochemischer Parameter lediglich das PAPP-A verwendet. Die Implementierung von PIGF wird sicherlich die Detektionsrat erhöhen und v.a. den positiven Vorhersagewert (PPV) verbessern. Insgesamt sind die Regeln einer evidenzbasierten Medizin noch nicht erfüllt aber diese Resultate und die folgenden werden uns sicherlich weiterhelfen.*

Luigi Raio

### Chemoprävention des Mammakarzinoms – liegen überzeugende Daten vor?

Welche Pille kann den gewünschten Schutz bieten? Aufgrund des hohen Lebenszeitriskos für die Entwicklung eines Mammakarzinoms und der steigenden Inzidenz wird weiter nach präventiven Strategieansätzen gesucht. Für Risikopatientinnen stehen auch die chemopräventiven Strategien im Fokus von Studienuntersuchungen. Die Anwendung von selektiven Estrogen-Rezeptor Modulatoren (SERMs) und Aromataseinhibitoren wirkt selektiv auf endokrin-sensitive Mammakarzinome und kann das Rezidiv-Risiko senken. Die Frage nach deren präventivem Effekt liegt entsprechend auf der Hand.

Es liegen viele Studiendaten zum präventiven Einsatz der SERMs vor. Die 2013 von Cuzick et al. publizierte Metaanalyse der randomisiert kontrollierten Studien zeigt eine Risikoreduktion von 38% betreffend Erkrankung an einem Mammakarzinom oder einem duktalem Carcinoma in-situ (Cuzick J. et al.; Lancet 2013, 381:1827–1834). Die Inzidenz über 10 Jahre reduziert sich von 6.3% auf 4.2% und die Anzahl notwendig zu behandelnder Patientinnen („number needed to treat“, NNT) beträgt 42, wenn durchschnittlich über vier Jahre behandelt wird. Dieses erfreuliche Ergebnis betreffend Inzidenzrisiko führt jedoch leider nicht zu einer entsprechenden Mortalitätsreduktion. Für die Gesamtmortalität wurde eine Hazard Ratio von 0.98 nachgewiesen und für die für das Mammakarzinom spezifische Mortalität lag die Hazard Ratio sogar bei 1.03.

Aktuell publizierten Cuzick et al. die Ergebnisse der Langzeitanalyse der IBIS-I-Studie. In die Studie konnten über 7000 Patientinnen (3579 Patientinnen unter Tamoxifen und 3575 Patientinnen mit Placebo) eingeschlossen werden und es erfolgte eine Nachbeobachtung über 16 Jahre. Die Ergebnisse zeigen eine Inzidenzreduktion von 6.7% auf 4.5% zugunsten des SERMs für die Entwicklung eines Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinoms. Jedoch zeigt auch diese Studie, dass kein präventiver Effekt, auch kein statistischer Trend, betreffend der Mortalität durch den Einsatz von Tamoxifen nachzuweisen ist (Cuzick J. et al.; Lancet Oncol. 2015; 16:67–75).

Für den Einsatz der Aromatasehemmstoffe als Chemopräventiva kann ebenfalls kein Effekt betreffend Mortalitätsreduktion gefunden werden. Die berechneten NNT's zur Vermeidung eines invasiven Mammakarzinoms liegen bei 26 (Exemestan), respektive 36 (Anastrozol). Unter Einbezug der dabei erzeugten Nebenwirkungen ist der Einsatz äusserst kritisch zu diskutieren. Ebenso können keine abschliessenden Empfehlungen betreffend Therapiedauer abgegeben werden und für Patientinnen

mit Vorliegen von genetischen Mutationen liegen keine Daten zu den Effekten der endokrinen Substanzen vor.

Die Datenlage für nicht-endokrin wirksame Substanzen als Chemopräventiva ist noch weniger fundiert. Einige Präventionsstrategien wurden geprüft und diskutiert. Im Vordergrund stehen hier Metformin und die NSAR (ASS und COX-2-Inhibitoren). Die Metaanalysen weisen eine Risikoreduktion nach. Aktuell prüft die REACT-Studie die Auswirkung von Celecoxib betreffend dem Mammakarzinom-Rezidivrisiko. Ergebnisse einer Phase-III Studie mit einem Retinoid zeigen für prämenopausalen Patientinnen eine Risikoreduktion (HR 0.62) für das Auftreten von sekundären Mammakarzinomen. Der Einsatz ist jedoch aufgrund der Nebenwirkungen kontraindiziert. Der präventive Einsatz von Bisphosphonaten wird heute weiter diskutiert und prospektive Studiendaten wären erwünscht.

#### *Kommentar*

*Mit dem präventiven Einsatz von SERMs wurde ein Trend zu einer höheren Mortalität festgestellt. Insgesamt wurden 15 Todesfälle mehr beobachtet im Vergleich zur Kontrollgruppe. Zusätzlich wurde ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Hormonrezeptor-negativen Mammakarzinomen festgestellt. Bereits diese Effekte sprechen nicht für ein positives Votum zur Verwendung von Tamoxifen als Chemopräventivum. Die durch den Einsatz verursachten und nicht zu vernachlässigenden Nebenwirkungen müssen zusätzlich mit in Betracht gezogen werden. Das Thromboembolie-Risiko erhöht sich auf das 1.7-fache und das Endometriumkarzinomen-Risiko auf das 1.56-fache. Ebenso steigt das Schlaganfall-Risiko um den Faktor 1.47 während als positiver Nebeneffekt ausschliesslich die Knochen-protective Auswirkung mit Reduktion der Frakturrate genannt werden kann.*

*Im Vergleich zu Tamoxifen stehen bei den Aromatasehemmern die vasomotorischen und muskuloskelettalen*

Nebenwirkungen sowie das erhöhte Frakturrisiko im Vordergrund betreffend der negativen Effekte. Die Auswertung der IBIS-II Studie (präventiver Einsatz von Aromatasehemmern) zeigt, dass zusätzlich das Risiko für die Entwicklung einer Hypertonie auf 1.64 unter der Verwendung von Anastrozol über fünf Jahre ansteigt. Die Inzidenz von kolorektalen Karzinomen reduzierte sich jedoch interessanterweise (RR 0.28).

Die Frage der Patienten-Compliance für eine präventive medikamentöse Therapie ist ebenfalls offen und zu berücksichtigen. Diese wurde in die Auswertungen der vorliegenden Studienergebnisse nicht mit einbezogen. Unter den hier genannten Aspekten scheint die Bedeutung der endokrinen Chemoprävention fraglich. Im Gegensatz zur Chemoprävention liegen jedoch gute Studiendaten zum Erreichen einer Risikoreduktion durch Einbezug und Optimierung gewisser Lifestyle-Faktoren vor. Die Reduktion von Übergewicht, eine Einschränkung des Alkoholkonsums und des Nikotinabusus sowie eine ausgewogene Ernährung sind effektive und kostengünstige Präventivmassnahmen ohne negative Nebenwirkungsprofile aber mit zusätzlichen positiven protektiven Effekten.

Nik Hauser

### Identifizierung der Sentinellymphknoten beim Zervixkarzinom mittels Indocyaningrün

In einer retrospektiven Studie mit 58 Zervixkarzinom-Patientinnen, welche an einem Frühstadium litten, konnte gezeigt werden, dass bei der Identifizierung der Sentinellymphknoten Indocyaningrün gleich gut, möglicherweise sogar besser ist als <sup>99m</sup>Tc. Bei 36 Patientinnen wurde der Sentinellymphknoten mit der radioaktiven Methode, in Kombination mit Patentblau, detektiert. Bei den 22 anderen Patientinnen kam ICG zum Einsatz. Das ICG wurde zu Beginn der Operation in die vier Quadranten der Zervix injiziert. In 83 % der Patientinnen der <sup>99m</sup>Tc Gruppe und 95,5 % der ICG Gruppe konnte mindestens ein Senti-

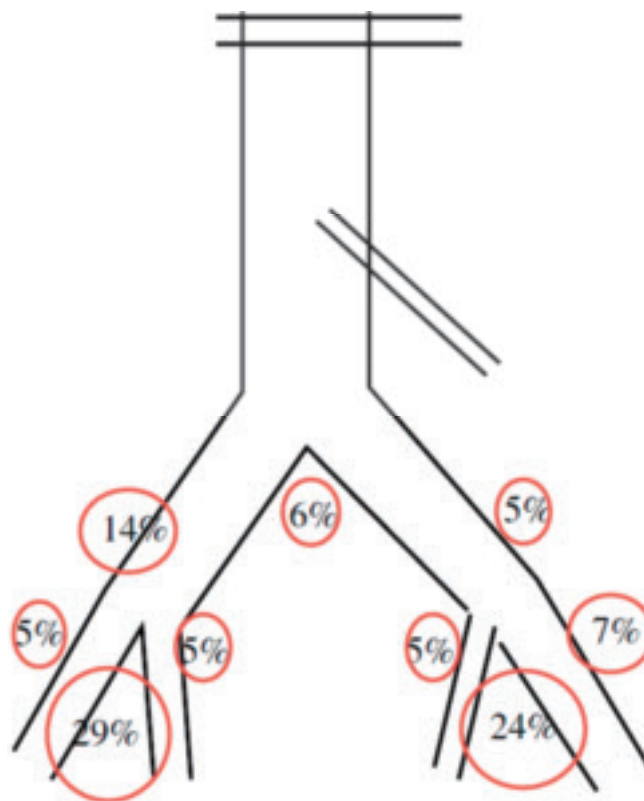
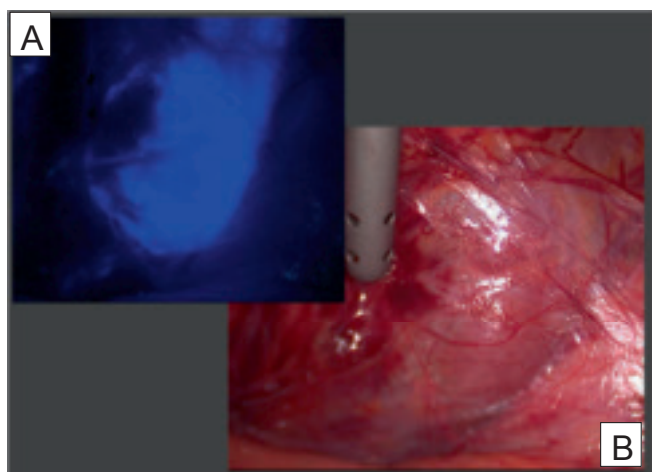


Abb. 1. Anatomische Verteilung der Sentinellymphknoten. In 53% der Fälle waren die Sentinellymphknoten interiliakal, in 12% entlang der externen iliakalen Gefäße, in 10% entlang der internen iliakalen Gefäße, in 19% entlang der kommunen iliakalen Gefäße und in 5% präsakral gelegen.

nellymphknoten identifiziert werden (p = NS). Verschiedene Arbeiten haben jedoch gezeigt, dass beim Zervixkarzinom der Sentinellymphknoten bilateral identifiziert werden muss um aussagekräftig zu sein. In der erwähnten Arbeit konnte der Sentinellymphknoten in 61 % der radioaktiv markierten Fälle und in 95,5 % der ICG Fälle bilateral identifiziert werden (p = 0,0201). Die anatomische Lokalisation der mit ICG identifizierten Sentinellymphknoten entsprach den Lokalisationen, welche auch mit anderen Methoden nachgewiesen wurden (Abb. 1). (Im-



**Abb. 2. Sentinellymphknoten**  
ICG markierter Sentinellymphknoten betrachtet im Nahen Infrarot Bereich (A) und bei normalem Licht (B)

boden S., et al.; A Comparison of Radiocolloid and Indocyanine Green Fluorescence Imaging, Sentinel Lymph Node Mapping in Patients with Cervical Cancer Undergoing Laparoscopic Surgery. *Ann. Surg. Oncol.* 2015; DOI 10.1245/s10434-015-4701-2).

#### Kommentar

Ein Sentinel-Lymphknotenmapping wird klassischerweise mit dem Radiokolloid  $^{99m}\text{Tc}$  pur oder in Kombination mit blauen Farbstoffen durchgeführt. Blaue Farbstoffe führen jedoch zu Verfärbungen von Haut und Urin, einem Abfall der Pulsoximetrie-Messwerte und gelegentlich zu schweren allergischen Reaktionen. Das Mapping mit  $^{99m}\text{Tc}$  ist logistisch kompliziert, da in einem kontrollierten Umfeld Injektion, Bildgebung und chirurgischer Eingriff koordiniert werden müssen. Diese Umstände machen diese Technik zeitaufwendig und teuer. In den letzten Jahren wurde Indocyaningrün (ICG) als Marker für das Lymphgefäßmapping in unterschiedlichen onkologischen Fachbereichen zunehmend eingeführt (Abb. 2). Indocyaningrün ist ein fluoreszierender Farbstoff, der sich intravaskulär bindet und in der Ophthalmologie seit über 20 Jahren zur Darstellung der Vaskulierung von Retina und Choroidea eingesetzt wird. Da die ICG Methode zur Identifizierung der Sentinellymphknoten einfach, effizient und kostengünstig ist, wird sie sich sicher definitiv etablieren und bei anderen Tumorentitäten angewendet werden. Wir wenden diese Methode seit einigen Jahren ebenfalls beim Endometriumkarzinom sehr erfolgreich an. Die meisten Arbeiten welche bis anhin publiziert wurden, sind vorwiegend mit dem Roboter gemacht worden.

Michel Mueller