

Risiko von CT-Untersuchungen

Ergebnisse aktueller Kohortenstudien

Wolfgang-Ulrich Müller

© Alle Rechte beim Autor

Hintergrund

- In der letzten Zeit sind mehrere umfangreiche epidemiologische Studien zum Thema „Risiko von CT-Untersuchungen bei Kindern“ erschienen, und zwar in folgenden Ländern:
 - England 2012
 - Australien 2013
 - China 2014
 - Frankreich 2014 (vor wenigen Tagen)
 - Deutschland 2014 (in wenigen Tagen)

Gründe für diese Studien

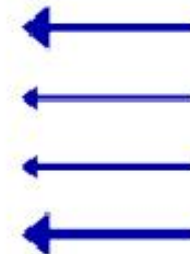
- Computertomographien sind mit vergleichsweise hohen Strahlendosen verbunden (insbesondere wenn mehrere CTs angefertigt werden).
- Kinder sind auf vielen, wenn auch nicht auf allen Gebieten strahlenempfindlicher als Erwachsene.
- Kinder haben deutlich mehr Jahre „unter Risiko“ vor sich als Erwachsene.
- Für die Analysen standen große Populationen zur Verfügung, so dass die Aussichten gut waren, auch kleine Effekte zu erfassen.

Strahlendosen

Die Dosis einer CT-Untersuchung kann – je nach untersuchter Region – relativ hohe Werte annehmen

Organdosen: Beispiel **Niedrig-Dosis-CT Lunge** (effektive Dosis ca. 2 mSv – typisches CT-Protokoll)

ORGAN	Organdosis (mSv) <i>pro Untersuchung</i>	
	m	f
Brust		5.7
Schilddrüse	7	7.9
Oesophagus	5.8	5.8
Lunge	5.7	5
Leber	0.8	0.5
Magen	0.5	0.4
r. Knochenmark	1.5	1.5



(Quelle: Vortrag Elke Nekolla, BfS)

Grundsätzliches Problem aller Studien

- Könnte es sein, dass es einen Faktor gibt, der gleichzeitig mit CT-Indikation und Tumorinduktion assoziiert ist?
- Zum Beispiel: die Kinder, die häufig fallen, haben ein erhöhtes Tumorrisiko.

Pearce et al.

(Lancet 380 (2012) 499-505)

- Kohorte: 178.600
- Alter: 0 - <22
- Fälle: 209 (74 Leukämien, 135 Hirntumoren)
- Risiko:
 - Leukämie: ERR/mGy=0,036 (p<0,001)
RR <5 mGy zu >30 mGy = 3,18
(95% KI 1,46-6,94)
 - Hirntumor: ERR/mGy=0,023 (p<0,0001)
RR <5 mGy zu >50 mGy = 2,82
(95% KI 1,33-6,03)

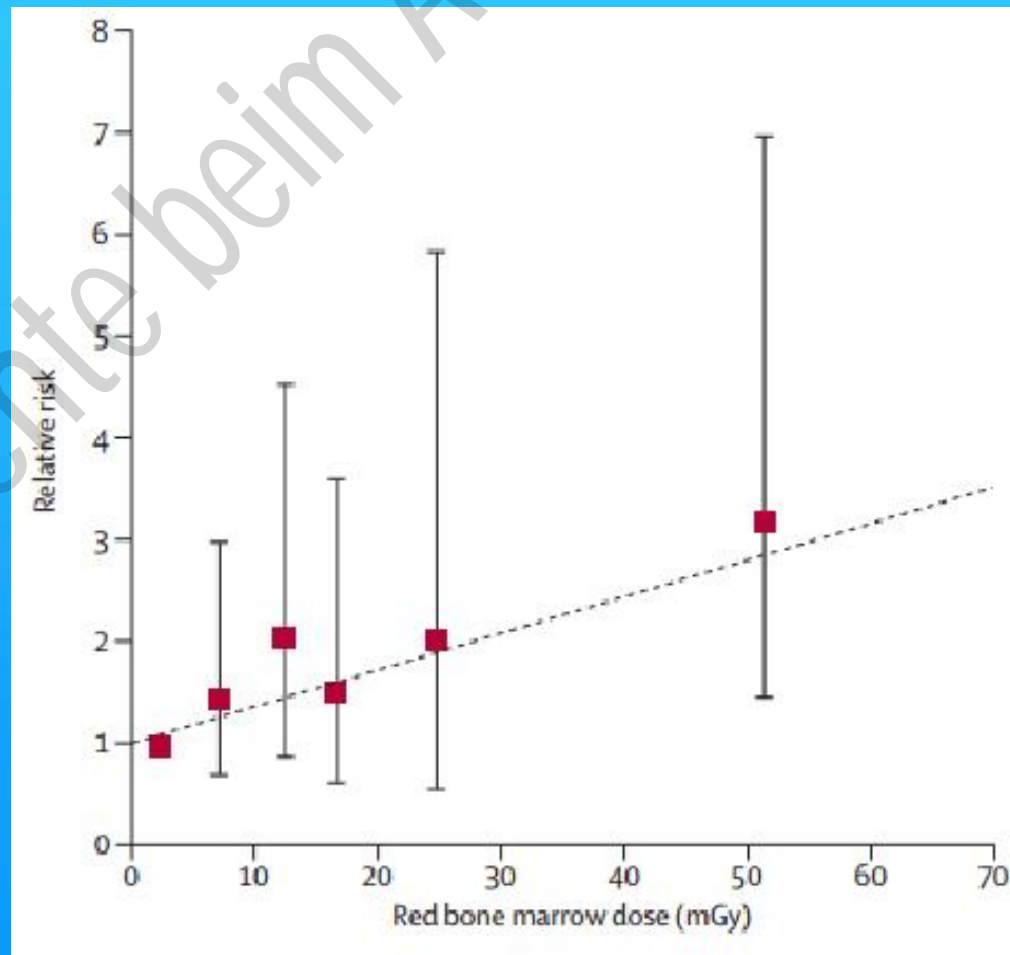
Pearce et al.
(Lancet 380 (2012) 499-505)

Absolutes Risiko:

In den ersten 10 Jahren nach einem CT im Alter bis 10 Jahre sind jeweils ein zusätzlicher Leukämie- und ein zusätzlicher Hirntumor-Fall pro 10.000 Hirn-CTs zu erwarten.

Pearce et al.

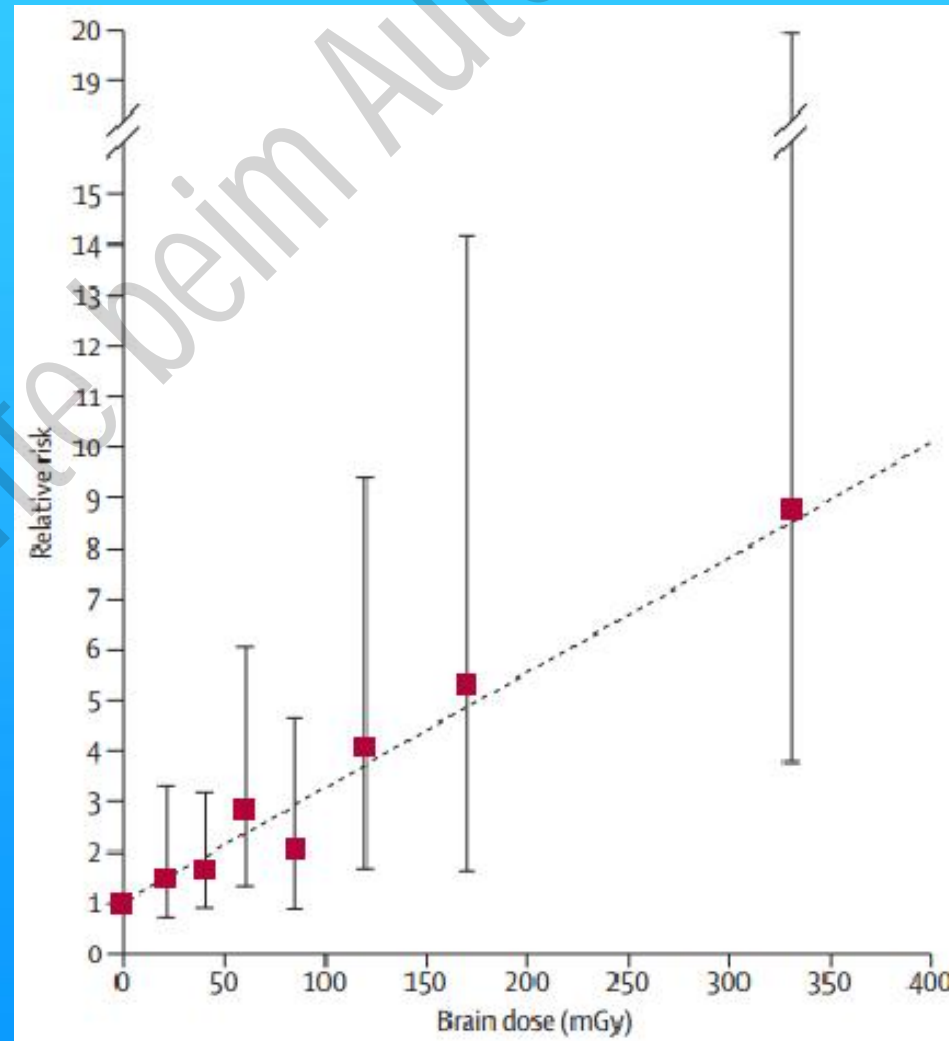
Ergebnis für Leukämien



(Quelle: Pearce et al. Lancet 380, 499)

Pearce et al.

Ergebnis für Hirntumoren



(Quelle: Pearce et al. Lancet 380, 499)

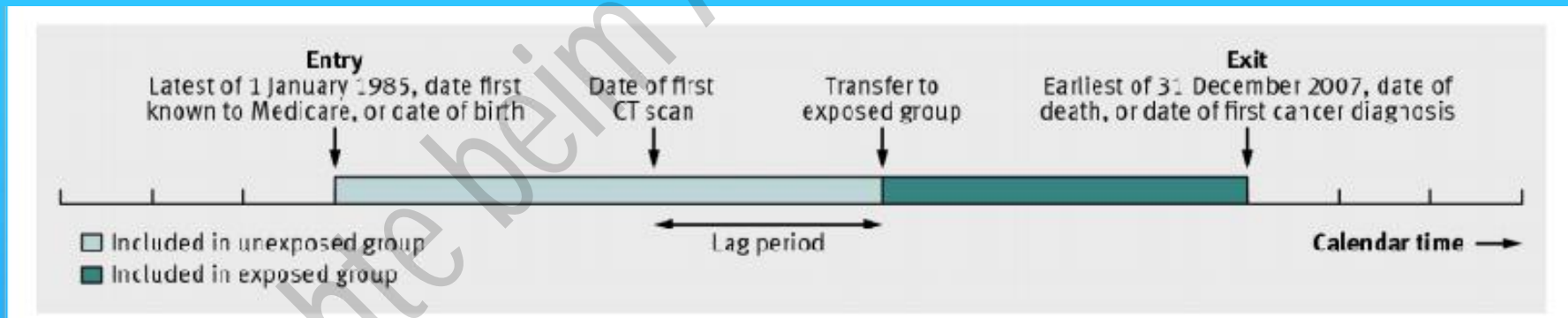
Spezifische Kritik an Pearce et al.

- Die Strahlendosen wurden sehr grob abgeschätzt, und es wurde keine Validierungsstudie hierzu durchgeführt.
- Mögliche Confounder wurden zwar erwähnt, aber die Art ihrer Berücksichtigung ist unklar.
- Die Kohortendaten hätten auch über SIR (standardized incidence ratio) einen Vergleich mit der Bevölkerung ermöglicht. Wurde nicht durchgeführt.

Mathews et al.
(Brit.Med.Journ. 346 (2013) f2360)

- Kohorte: 10,9 Millionen; davon erhielten im Alter zwischen 0 und kleiner 20 Jahren 680.000 ein CT (ca. 73% Schädel).
- Mittleres follow-up: 9,5 Jahre
- Unter Berücksichtigung einer Latenzzeit von einem Jahr unter den Nicht-Exponierten 57.524 Krebsfälle und unter den CT-Exponierten 3.150 Fälle.

Studien-Design



Personen, die nie ein CT erhielten, wurden natürlich ebenfalls in die „unexposed group“ aufgenommen.

(Quelle: Mathews et al. BMJ 346, f2360)

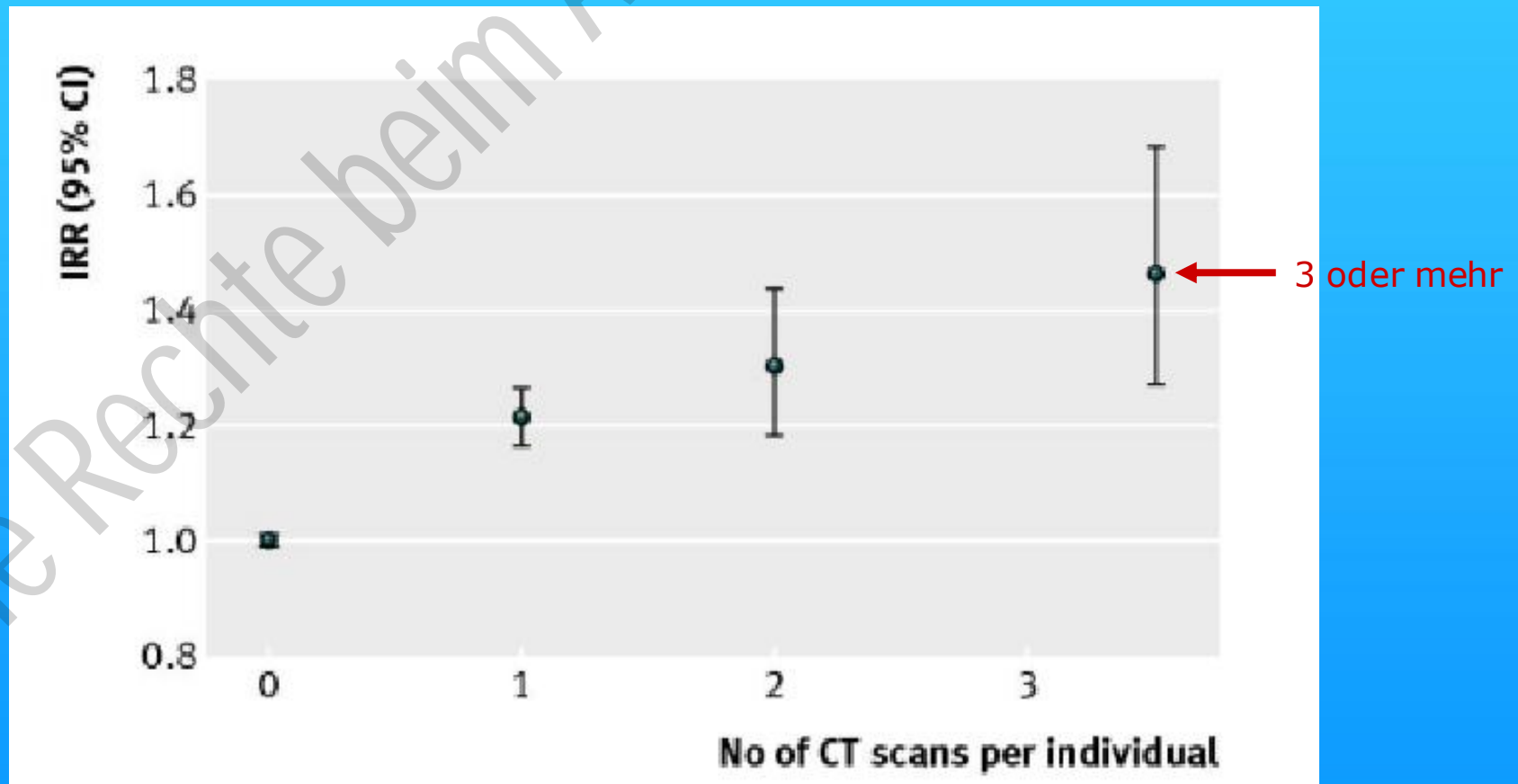
Incidence Rate Ratio, IRR

$$\text{IRR} = \frac{\text{Krebsinzidenz der exponierten Gruppe}}{\text{Krebsinzidenz der nicht-exponierten Gruppe}}$$

(entspricht in etwa dem Relativen Risiko (RR) bezogen auf die Häufigkeit (Inzidenz) der Erkrankungen, wobei dasselbe Zeitintervall für die Ermittlung der Inzidenzen für beide gleich großen Gruppen gegeben sein muss)

Mathews et al.

Ergebnisse 1



(Quelle: Mathews et al. BMJ 346, f2360)

Ergebnisse 2

Ergebnisse – IRR

Unterschiedliche Krebsarten

(Fig.3 Mathews et al.)

lag = 1

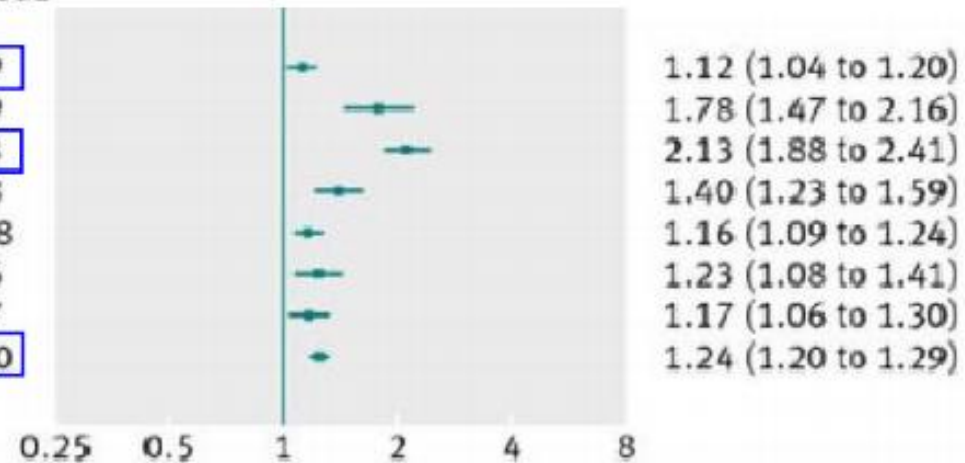
All CTs

	Number of cancers in exposed
Melanoma	809
Soft tissue	119
Brain	283
Thyroid	258
Other solid cancers	1038
Leukaemias and myelodysplasias	246
Other lymphoid and haematopoietic	397
All cancers	3150

Number of cancers in exposed

IRR (95% CI)

IRR (95% CI)



25% Melanome

9% Hirntumoren

(Quelle: Vortrag Elke Nekolla, BfS)

Spezifische Kritik an Mathews et al. (1)

- Hohe Unsicherheit bei der Dosisabschätzung.
- Hohe Wahrscheinlichkeit einer erheblichen Untererfassung von CT-Untersuchungen (für ca. die Hälfte der Kohorte war der CT-Status unbekannt (es handelt sich um diejenigen, die am 1.1.1985 (Beginn der Studie) 1-19 Jahre alt waren)!
- 43% aller Hirntumoren und 23% aller anderen Krebsarten traten in den ersten 4 Jahren nach den CT-Untersuchungen auf (starker Hinweis auf „reverse causation“).

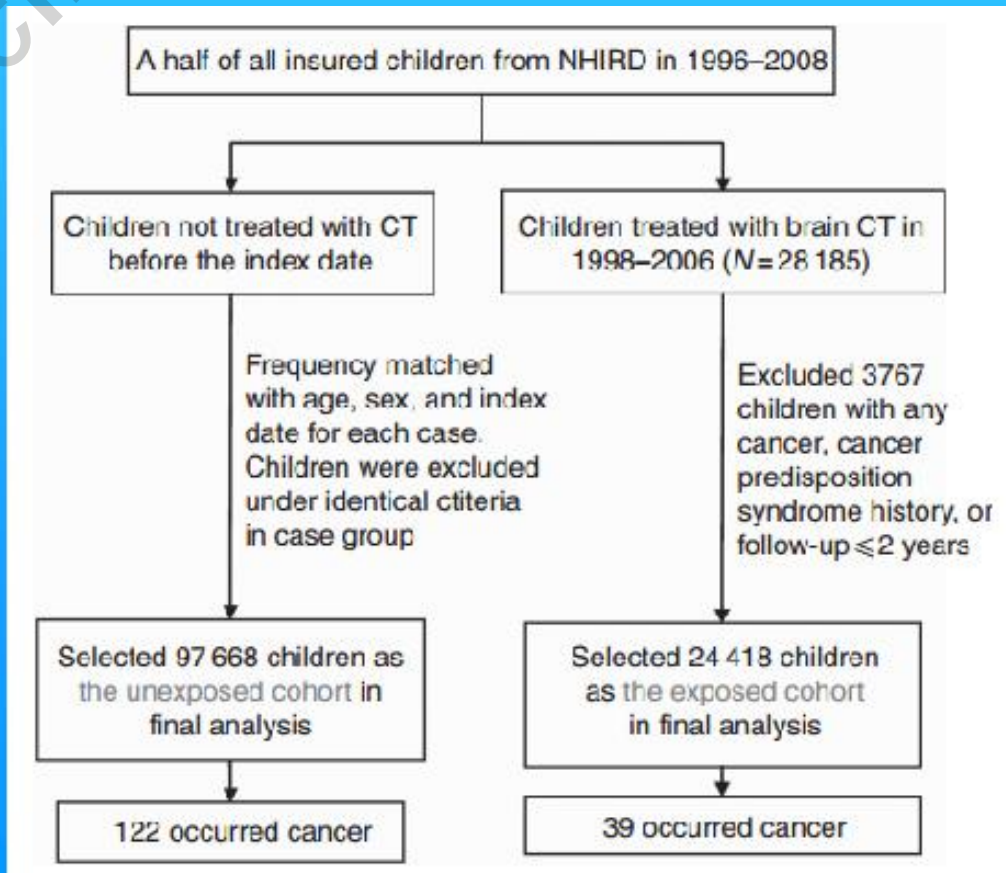
Spezifische Kritik an Mathews et al. (2)

- Ungewöhnliches Krebspektrum:
 - keine Erhöhung der Brustkrebsraten
 - keine Erhöhung der lymphatischen Leukämien
 - 25% aller Krebsfälle sind Melanome
 - 7% aller Krebsfälle sind Hodgkin Lymphome (für die größere Studien keinen Zusammenhang mit ionisierender Strahlung gezeigt haben)

Huang et al.

(Brit.Journ.Canc. 110 (2014) 2354-2360)

- Kohorte: 24.418 unter 18 Jahren mit Kopf-CT
- Studien-Design:



Ergebnisse

- Das Gesamtkrebsrisiko war nicht signifikant verschieden in Kontrollen und Exponierten:
HR (hazard ratio) = 1,29 (95% KI 0,90-1,85)
- Das Risiko für benigne Hirntumoren war signifikant erhöht:
HR = 2,97 (95% KI 1,49-5,93)

Reverse Causation

- Nicht die CT-Dosis löste Tumoren aus, sondern der medizinische Grund, der für die Durchführung des CTs verantwortlich war.
- Anders ausgedrückt: Die frühen Symptome eines noch nicht entdeckten Tumors oder Faktoren, die mit einem erhöhten Tumorrisiko verbunden sind, waren der eigentliche Grund für ein CT.

Journey et al. (Brit.Journ.Canc. (2014))

- Kohorte: 67.274 Kinder unter 10 Jahren mit CT
- Mittleres follow up: 4 Jahre
- Ziel: Erfassung des Einflusses von Erkrankungen, die eine Prädisposition für Malignome darstellen (z.B. Down-Syndrom, Neurofibromatose, Fanconi Anämie)
- Risiko (adjustiert für Prädisposition):
 - ZNS-Krebs: ERR = 0,012/mGy (95% KI -0,013 bis 0,037)
 - Leukämie: ERR = 0,047/mGy (95% KI -0,065 bis 0,159)
 - Lymphome: ERR = 0,008/mGy (95% KI -0,057 bis 0,073)

Studiendesign der deutschen Studie

- **Design:** Historische Kohortenstudie
- **Zeitraum:** 1980 - 2010
- **Population:** Kinder unter 15 Jahren
- **Einschlusskriterien:** mit CT exponiert, vor erstem CT und während Latenzperiode nicht an Krebs erkrankt, in Deutschland ansässig
- **Exposition:** ionisierende Strahlung (CT)
- **Rekrutierung:** deutsche Kliniken
- **Endpunkt:** Kinderkrebserkrankungen
- **Ende des Follow-up:** Sterbetafel-Ansatz, Ende der Studienperiode
- **Datengrundlage:** Patientenakten (RIS+ PACS) und Kinderkrebsregisterdaten

(Dank an: Prof. Dr. Maria Blettner, IMBEI, Mainz)

Deskriptive Ergebnisse:

Personencharakteristika	Anzahl	Prozent
Erfasste insgesamt	82.971	
Nicht eingeschlossen	38.362	
Eingeschlossen	44.609	100,0%
Geschlecht		
Jungen	26.159	58,6%
Mädchen	18.399	41,2%
unbekannt	51	0,1%
Expositionshäufigkeit		
1	31.989	71,7%
2 +	12.620	28,3%
Personenjahre		
Latenz 2 Jahre	161.407	
Latenz 5 Jahre	71.510	

(Dank an: Prof. Dr. Maria Blettner, IMBEI, Mainz)

Zusammenfassung

- Die Voraussetzungen (relativ hohe Strahlendosen durch CT, hohe Strahlenempfindlichkeit von Kindern, große Populationen) lassen es durchaus als möglich erscheinen, dass eine geringe Erhöhung von durch CT-Untersuchungen ausgelösten Malignomen nachgewiesen wird.
- Die bisher durchgeführten Studien zeigen eine Erhöhung, haben aber alle gewisse Mängel, so dass eine eindeutige Schlussfolgerung nicht möglich ist.
- Sie unterstreichen aber, dass an die Rechtfertigung einer CT-Untersuchung im Kindesalter besonders strenge Maßstäbe anzulegen sind.

(5)