

Der Expertenbeirat - Kommentare

Eine randomisierte Studie mit Aspirin zur Prävention von kolorektalen Adenomen bei Patienten mit kolorektalem Karzinom in der Anamnese; N Engl J Med 2003; 348:883-90; Kommentatoren: Prof. Dr. K. Beckh, Dr. W. Rimili, Stadtkrankenhaus Worms

A Randomized Trial of Aspirin to Prevent Colorectal Adenomas

Baron JA, Cole BF, Sandler RS, Haile RW, Ahnen D, Bresalier R, Mc Keown-Eyessen G, Summers RW, Rothstein R, Burke CA, Snover DC, Church TR, Allen JI, Beach M, Beck GJ, Bond JH, Byers T, Greenberg ER, Mandel JS, Marcon N, Mott LA, Pearson L, Saibil F, van Stolk RU.

N Engl J Med 2003;348:881-9

Abstract

Hintergrund

Labor- und epidemiologische Daten weisen darauf hin, dass Acetylsalicylsäure eine antineoplastische Wirkung auf den Dickdarm hat.

Methoden

Die Autoren führten eine randomisierte Doppelblindstudie mit Acetylsalicylsäure zur Chemoprävention kolorektaler Adenome durch. 1121 Patienten mit histologisch gesicherten Adenom in der jüngeren Anamnese erhielten nach Randomisierung entweder

- Placebo (372 Patienten)
- 81 mg Aspirin (377 Patienten) oder
- 325 mg Aspirin (372 Patienten).

Nach Vorgabe des Studienprotokolls sollte eine Koloskopie ungefähr 3 Jahre nach der Endoskopie zu Studienbeginn zur Verlaufskontrolle erfolgen. Frühestens ein Jahr nach der Randomisierung wurden die Gruppen in Bezug auf das Risiko für ein oder mehrere Neoplasmen (Adenome oder Kolorektalkarzinome) mit Hilfe von generalisierten linearen Modellen zur Berechnung der Risikopatienten und 95 %-Konfidenzintervalle verglichen.

Ergebnisse

Die aufgezeichnete Einnahme der Studienmedikation und die Vermeidung nichtsteroidaler Antirheumatika war hervorragend. Die follow-up Koloskopie wurde 1 Jahr nach Randomisierung bei 1084 (97%) der Patienten durchgeführt. Die Inzidenz eines oder mehrerer Adenome betrug

- 47% in der Placebogruppe
- 38% in der Gruppe die 81 mg Aspirin erhielt und
- 45% in der Gruppe, die täglich 325 mg Aspirin erhielt (Gesamt $p=0,04$).

Das nichtadjustierte relative Risiko für jegliches Adenom (im Vergleich zur Placebogruppe) betrug

- 0,81 in der 81 mg Gruppe (95% Konfidenzintervall 0,69 – 0,96) und
- 0,96 in der 325 mg Gruppe (95% Konfidenzintervall 0,81 – 1,13).

Für fortgeschrittene Neoplasien (Adenome mit mindestens 1 cm Durchmesser, mit tubulovillösen oder villösen Anteilen, schwerer Dysplasie oder invasives Karzinom) betragen die relativen Risiken

- 0,59 (95% Konfidenzintervall 0,38 – 0,92) für 81 mg Aspirin und
- 0,83 (95% Konfidenzintervall 0,55 – 1,23) für 325 mg Aspirin.

Schlussfolgerung

Niedrig dosierte Acetylsalicylsäure übt eine mäßige chemopräventive Wirkung auf Dickdarmadenome aus.

Kommentar

Es handelt sich um eine randomisierte Doppelblindstudie, die für die niedrig dosierte Acetylsalicylsäure (81 mg/Tag) eine Reduktion des Auftretens von Adenome zeigt. Unklar bleibt, weshalb die höhere Dosierung von Acetylsalicylsäure ohne Effekt bleibt.

Die Verhinderung kolorektaler Adenome als Vorstufe des kolorektalen Karzinoms durch Aspirin und andere NSAR bietet über die Hemmung des COX2 einen interessanten pathophysiologischen Ansatz (1).

Die follow-up Daten der Physicians' Health Study an einer großen Probandenzahl (22071 Männer) über einen Zeitraum von 12 Jahren konnte keinen protektiven Effekt auf die Verhinderung des kolorektalen Karzinoms beweisen (Einnahme von ASS über 6 Jahre, danach freiwillig ASS oder Placebo).

Betrachtet man die Ergebnisse von Baron et al (2), ist es unklar und konträr zu denen von Sandler et al, dass 81 mg eine signifikante Reduktion der Entwicklung fortgeschrittener Adenome ergab, 325 mg jedoch nicht.

Im dazugehörigen Editorial von TF Imperiale (3) merkt der Autor zu recht an, dass die klinische Bedeutung der Endpunkte, die Behandlungsdauer und die Größe des protektiven und der schädlichen Effekte von Aspirin betrachtet werden müssen. Er stellt fest, dass es kaum eine Studie zur primären oder sekundären Chemoprävention des kolorektalen Karzinoms geben wird, weil eine riesige Patientenzahl und eine sehr lange Nachbeobachtungszeit notwendig wären, um Unterschiede festzustellen. Ein Minimum von ca 10 Jahren wird für ein Adenom postuliert, um sich zu einem kolorektalen Karzinom zu entwickeln (4). Die Physicians' Health Study, die allerdings nur an männlichen, aber über 22 000 gesunden Teilnehmern durchgeführt wurde, schließt diesen Beobachtungszeitraum ein und stellte keine Wirkung von 325 mg Aspirin auf die Inzidenz des kolorektalen Karzinoms über einen Zeitraum von 12 Jahren fest (5).

Zur primären Chemoprävention müßten die Patienten über einen Zeitraum von 10 bis 20 Jahren mit Aspirin behandelt werden (wann beginnen?) um eine Wirkung zu erzielen. Dazu müssen die kumulativen Risiken einer Aspirinbehandlung gegen die erwünschte Wirkung, auch unter Kosten-Nutzen-Aspekten, errechnet werden. Die Häufigkeit der

unerwünschten Ereignisse (Major-Blutungen mit Krankenhausaufenthalten, abdominelle Beschwerden etc) würde den Nutzen wahrscheinlich überwiegen, zumal bei beiden Studien durch die Einführungsphase vor Randomisierung nur die Patienten selektiert wurden, die Aspirin vertrugen und keine Nebenwirkungen zeigten.

Aspirin wird trotz dieser beiden gut durchgeführten Studien zu diesem Zeitpunkt weder eine Auswirkung auf das Screening des kolorektalen Karzinoms noch auf die Überwachungsstrategien nach Entfernen von kolorektalen Neoplasien zugesprochen werden können, obwohl der Substanz eine moderate Wirkung auf die Entstehung kolorektaler Adenome zugestanden werden muss.

Literatur

(1) XU XM, Sansores-Garcia L, Chen XM, Matijevic-Aleksic N, Du M, Wu KK. Suppression of inducible cyclooxygenase 2 gene transcription by aspirin and sodium salicylate. Proc Natl Acad Sci USA 1999;96:5292-7

(2) Baron JA, Cole BF, Sandler RS et al. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas. N Engl J Med 2003; 348: 891-899

(3) Imperiale TF. Aspirin and the prevention of colorectal cancer. N Engl J Med 2003; 348: 879-880

(4) Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L et al. Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. Gastroenterology 1997; 112:594-642

(5) Sturmer T, Glynn RJ, Lee IM, Manson JE, Buring JE, Hennekens CH. Aspirin use and colorectal cancer: post-trial follow-up data from the Physicians' Health Study. Annals of Internal Medicine 1998 May 1;128;9: 713-20

Dr. W. Rimili, Prof. Dr. K. Beckh, Innere Klinik II, Stadtkrankenhaus Worms gGmbH