

Der Expertenbeirat - Kommentare

Eine randomisierte Studie über Aspirin zur Verhinderung kolorektaler Adenome; N Engl J Med 2003, 348:881-9; Kommentatoren: Prof. Dr. K. Beckh, Dr. W. Rimili, Stadtkrankenhaus Worms

Eine randomisierte Studie mit Aspirin zur Prävention von kolorektalen Adenomen bei Patienten mit kolorektalem Karzinom in der Anamnese.

A Randomized Trial of Aspirin to Prevent Colorectal Adenomas in Patients with Previous Colorectal Cancer

Sandler RS, Halabi S, Baron JA, Budinger S, Paskett E, Keresztes R, Petrelli N, Pipas M, Karp DD, Loprinzi CL, Steinbach G, Schilsky R

N Engl J Med 2003;348:883-90

Abstract

Hintergrund

Tierexperimentelle Studien und Beobachtungsstudien an Menschen legen nahe, dass die regelmäßige Einnahme von Acetylsalicylsäure das Risiko für kolorektale Adenome, die Vorläufer für die meisten kolorektalen Karzinome, mindern könnte.

Methoden

Die Autoren führten eine randomisierte Doppelblindstudie durch, um die Wirkung von Acetylsalicylsäure auf die Inzidenz von Kolorektaladenomen festzustellen. Dazu randomisierten sie 635 Patienten mit Kolorektalkarzinomen in der Anamnese für 325 mg Acetylsalicylsäure täglich oder für Placebo. Sie ermittelten den Anteil Patienten mit Adenomen, die Anzahl rekurrenter Adenome und die Zeit bis zur Entstehung eines Adenoms zwischen der Randomisierung und den darauffolgenden kolonoskopischen Untersuchungen. Die relativen Risiken wurden um Alter, Geschlecht, Krebsstadium, Anzahl kolonoskopischer Untersuchungen und die Zeit bis zu einer ersten Koloskopie bereinigt. Die Studie wurde von einem unabhängigen Daten- und Sicherheitsüberwachungsausschuss vorzeitig beendet, nachdem während einer geplanten Zwischenauswertung statistisch signifikante Ergebnisse berichtet wurden.

Ergebnisse

Bei insgesamt 517 Patienten wurde im Median 12,8 Monate nach der Randomisierung mindestens eine koloskopische Untersuchung durchgeführt.

- In der Acetylsalicylsäuregruppe wurden bei 17% der Patienten 1 oder mehrere Adenom gefunden.
- In der Placebogruppe bei 27% der Patienten ($p=0,004$).
- Die mittlere Zahl der Adenome (\pm SD) war in der Aspirin-Gruppe ($0,30 \pm 0,87$) niedriger als in der Placebogruppe ($0,49 \pm 0,99$; $p=0,003$; Wilcoxon-Test)
- Das adjustierte relative Risiko eines jeglichen rezidivierenden Adenoms betrug $0,65$ (95% Konfidenzintervall $0,46 - 0,91$) in der Aspirin-Gruppe im Vergleich zur Placebogruppe.

Die Zeit bis zur Entdeckung des ersten Adenoms war länger in der Acetylsalicylsäuregruppe als in der Placebogruppe (Hazard Ratio für die Entdeckung eines neuen Polypen, 0,64; 95% Konfidenzintervall 0,43 – 0,94; $p=0,022$).

Schlussfolgerungen

Der tägliche Gebrauch von Acetylsalicylsäure ist mit einer signifikanten Reduktion der Inzidenz von kolorektalen Adenomen bei Patienten mit früherem kolorektalem Karzinom assoziiert.

Kommentar

Bei der Studie von Sandler et al. handelt es sich um eine randomisierte Doppelblindstudie zur Testung der präventiven Potenz der Acetylsalicylsäure gegenüber der Entwicklung von Adenomen. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass das Medikament erfolgreich ist und weisen darauf hin, dass die Studie abgebrochen werden musste, da die Acetylsalicylsäuregruppe bessere Ergebnisse aufwies.

Die Untersuchung weist aber Mängel auf, die das günstige Ergebnis beeinflusst. So muss die hohe Drop-out-Rate von 19 % genannt werden: von 635 Patienten hatten nur 517 Patienten eine Koloskopie. In der Placebogruppe waren Patienten doppelt so häufig linksseitig kolektomiert (42 versus 21 Patienten). Auch war die Patientenzahl in der Placebogruppe, die 3 Koloskopien erhalten hatten, um ca. 50% höher als in der Aspirin-Gruppe, was zu einer höheren Detektion von Polypen in der Placebogruppe geführt haben könnte.

Die mittlere Größe des größten Polypen betrug 4,0 und 3,5 mm und war nicht signifikant zur Placebogruppe unterschiedlich.

Auch das Verhältnis der Patienten mit fortgeschrittenen Adenomen unterschied sich nicht signifikant in beiden Gruppen.

Bereits in der Einführungsphase gab es 4 schwere Nebenwirkungen durch Aspirin, 3 leichtere und 1 TIA. Damit handelt es sich bereits um ein selektiertes Patientengut, die ASS besser vertragen als ein unselektiertes Krankengut. Die Zahl der Nebenwirkungen ist damit deutlich höher einzustufen.

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.

Zur Studie von Sandler et al ist kritisch anzumerken, dass sich die mittlere Größe der Adenome (4,0/3,5mm) und die Zahl der fortgeschrittenen Adenome nicht signifikant zwischen ASS 325 mg und Placebo unterschieden. Außerdem könnte das Studienergebnis dadurch beeinflusst worden sein, dass nahezu 20% der Patienten keine Koloskopie

erhalten hatten, was einer kritischen drop-out Rate bezüglich der Validität entspricht. Die Zahl der 3x koloskopierten Patienten in der Placebogruppe war um 50% höher als diejenige in der ASS-Gruppe, was zu einer höheren Anzahl an detektierten Polypen geführt haben könnte. Über die Erfahrung der Untersucher („patient’s own gastroenterologist or surgeon“), die offensichtlich von Patient zu Patient andere waren wird keine Angabe gemacht und auch nicht dazu, ob die Sigmoidoskopie als Koloskopie gewertet wurde.

Im dazugehörigen Editorial von TF Imperiale (3) merkt der Autor zu recht an, dass die klinische Bedeutung der Endpunkte, die Behandlungsdauer und die protektiven, aber auch die 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).

Beachtet man außerdem, dass sich nur die wenigsten der Adenome zu einem Karzinom entwickeln, wird die Bedeutung einer Chemoprävention im Vergleich zu einer koloskopischen Vorsorge für Patienten mit durchschnittlichem Risiko deutlich reduziert. Errechnet man die Number needed to treat, die notwendig ist, um bei Patienten mit stattgehabtem Kolonkarzinom ein Adenom zu verhindern, müssen 10 (Adenom jeglicher Größe) bzw. 19 Patienten (fortgeschrittene Neoplasien) über einen Zeitraum von ungefähr 2 ½ Jahren mit ASS 325 mg behandelt werden, um eine Polypabtragung zu vermeiden bzw. hinauszuzögern.

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