

**1. Original-Titel:** Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials

**Autor:** Peter M Rothwell, F. Gerald R Fowkes, Hisao Ogawa, Charles P Warlow, Tom W Meade / Lancet. 2011 Jan 1; 377 (9759):31-41 / Published online December 6-2010

**2. Original-Titel:** Long-term effect of aspirin on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial

**Autor:** John Burn, Anne-Marie Gerdes, Finlay Macrae, Jukka-Pekka Mecklin, Gabriela Moeslein, Sylviane Olschwang, Diane Eccles, D Gareth Evans, Eamonn R Maher, Lucio Bertario, Marie-Luise Bisgaard, Malcolm G Dunlop, Judy W C Ho, Shirley V Hodgson, Annika Lindblom, Jan Lubinski, Patrick J Morrison, Victoria Murday, Raj Ramesar, Lucy Side, Rodney J Scott, Huw J W Thomas, Hans F Vasen, Gail Barker, Gillian Crawford, Faye Elliott, Mohammad Movahedi, Kirsi Pylvanainen, Juul T Wijnen, Riccardo Fodde, Henry T Lynch, John C Mathers, D Timothy Bishop, on behalf of the CAPP2 Investigators [www.thelancet.com](http://www.thelancet.com) / Lancet. 2011 Dec 17; 378 (9809):2081-7 / Published online October 28-2011

### **Kommentierung:**

Kommentar zu zwei exponierten Arbeiten in Lancet 2011 von Prof. Dr. Gabriela Möslin, St. Josefs-Hospital, Bochum-Linden

**Kommentar:** 10.01.2012

## **Ist heute die Einnahme von Aspirin zur Prävention des kolorektalen Karzinoms empfehlenswert?**

### **Einführung in das Thema**

Vorsorge ist besser als Therapie – diese Weisheit gewinnt an Bedeutung in Anbetracht einer älter werdenden Bevölkerung und einer enormen Kostenexplosion im Gesundheitswesen. Dennoch ist die Öffentlichkeit träge und selbst Ärzte sind schwer zur Motivation zu motivieren. Fokussiert wird lieber auf immer sensitivere bildgebende Verfahren und technische Fortschritte. Für den Gastrointestinaltrakt haben sich die endoskopischen Verfahren etabliert, die zeitgleich neoplastische Veränderungen vor einer malignen Entartung entfernen. Jenseits der invasiven und nicht-invasiven Vorsorge und Früherkennung, deren Stellenwert etabliert ist und die den Weg in die S3-Leitlinien für das kolorektale Karzinom gefunden haben, spielen Lifestyle Faktoren wie körperliche Bewegung und Ernährung eine nicht gut definierte präventive Rolle. Zwischen Jogging und den endoskopischen Verfahren liegt die Chance einer Chemoprävention.

Ganz unterschiedliche Substanzen werden historisch als präventiv wirksam beschrieben, aber sie haben sich alle keinen gesicherten Platz in der etablierten Gesundheitsvorsorge erkämpft. Die Liste interessanter, leicht beziehbarer Substanzen umfasst Kalzium und Vitamin D, Ballaststoffe, Fischöl, Probiotika und Kurkuma. Vor allem für Fischöl und Kurkuma liegen beweiskräftige Studien vor, die nachgewiesenermaßen zu einer Reduktion der adenomatösen Vorstufen führen<sup>1, 2</sup>. Das Interesse der Ärzte an nicht-verschreibungspflichtigen Substanzen mit einem schwer zu messenden Benefit hält sich jedoch in Grenzen.

### Aspirin (ASS)

#### Frühe Studien

Aspirin und ähnliche Substanzen (nicht-steroidale Antiphlogistika NSAIDs) rückten 1988 nach einem Bericht von Kune et al.<sup>3</sup> in den Fokus des klinischen Interesses, als er die Ergebnisse einer Fallkontrollstudie in Melbourne publizierte, bei der Personen unter Aspirineinnahme signifikant weniger kolorektale Karzinome ausbildeten, als Abstinenzler. Nachfolgende Analysen bei 662,424 Männern und Frauen zeigten nach einer 6-jährigen Beobachtungszeit ein um 40% reduziertes Risiko, an einem kolorektalen Karzinom zu sterben<sup>4</sup>. Zahlreiche weitere epidemiologische und Fall-Kontroll-Studien untermauerten diese Beobachtung (z.B. Giovannucci et al 1995<sup>5</sup>, Jacobs et al 2007<sup>6</sup>). Metaanalysen führten zu der Schlussfolgerung, dass regelmäßige Aspirin-Nutzer ein 40 – 50% niedrigeres kolorektales Karzinomrisiko aufwiesen als alters- und geschlechtsadaptierte Vergleichskollektive. Diese und andere Studien deuteten auch darauf hin, dass eine längere Einnahme der Substanz die antineoplastische Wirkung verstärkte<sup>7</sup>.

#### Strategien zur Beurteilung des antineoplastischen Aspirin-Effektes in verschiedenen Kollektiven

Drei Strategien untersuchten den Aspirin-Effekt weiter und lieferten komplementäre Ergebnisse, die den antikanzerogenen Effekt belegen, vor allem bei einer Hochrisiko-Konstellation:

1. Adenome als Surrogatmarker für Personen mit einer kolorektalen Adenom- oder Karzinomanamnese (Adenom – Präventionsstudien).

Adenome werden als Vorläuferläsion bei fast allen entstehenden kolorektalen Karzinomen angesehen<sup>8, 9</sup>. Insgesamt drei Placebo-kontrollierte Studien wurden bis dato publiziert, die diesen Effekt untersucht haben. Die vierte Studie fokussierte auf die Adenomneuentstehung bei Patienten nach einem stattgehabten kolorektalen Karzinom. Insgesamt wurden fast 3000 Patienten in diesen Studien randomisiert<sup>10-13</sup>. Die Metaanalyse zeigte, dass jede der eingenommenen Dosierungen (81 – 325 mg/die) das Adenomrisiko um 17% senkte (RR 0.83; 95% CI, 0.72-0.96) bei einem medianen post-Randomisierungs-Zeitraum von 33 Monaten<sup>14</sup>. Das Risiko von fortgeschrittenen kolorektalen Adenomen (definiert als mind. 1 cm Größe oder

tubulovillös/villös, hochgradige Dysplasie oder invasives Wachstum) wurde um 28% reduziert! (RR, 0.72; 95% CI, 0.57-0.90).

2 Systematisches Follow-Up von Patienten, die an früheren kardiovaskulären Aspirin-Studien teilgenommen hatten

Der vorbeugende Effekt von Aspirin für kardiovaskuläre Erkrankungen war bereits vor Dekaden Gegenstand großangelegter Beobachtungsstudien. 2007 berichteten Flossman und Rothwell<sup>7</sup> über zwei britische offene Studien, die den Aspirineffekt als Prophylaxe gegen einen Herzinfarkt einerseits und gegen eine transitorische ischämische Attacke (TIA) andererseits analysierten. Eine Dekade nach der ursprünglichen Randomisierung und etwa 6 Jahre nach Beendigung der ursprünglichen Studie konnte in dem Krebsregister eine Divergenz der Karzinomhäufigkeit zwischen der Aspirin und der Placebogruppe festgestellt werden. Unlängst hat Rothwell eine Metaanalyse von 5 ähnlichen Studien publiziert, alle mit mindestens 100 Probanden, die Aspirin über einen Zeitraum von mindestens 2,5 Jahren verabreicht bekamen. Es handelte sich um zwei primäre Präventionsstudien (British Doctor's Trial und Thrombosis Prevention Trial) sowie zwei sekundäre Präventionsstudien (Swedish Aspirin Low-Dose Trial and UK-Transient Ischaemic Attack [UK-TIA,])<sup>14-17</sup>.

Die verabreichte Aspirindosis variierte zwischen 75-1200 mg/die und 3 der 4 Studien waren Placebo kontrolliert mit einer medianen Beobachtungsdauer von 2,6 und 6.9 Jahren<sup>18</sup>. Bei einem medianen Follow-Up von jetzt 18 Jahren wurden 391 dokumentierte kolorektale Karzinomfälle festgestellt. Behandlung mit Aspirin (dosisunabhängig zw. 75-500 mg/die)

reduzierte das 20-jährige kolorektale Karzinomrisiko um 24% und die kolorektale Karzinom-assoziierte Mortalität um 35%. Es zeigte sich ein Trend in der Reduktion der Karzinome in dem proximalen Kolon (hazard ratio [HR], 0.45; 95% CI, 0.28-0.74) im Vergleich zu dem distalen Kolon (HR, 1.10; 95% CI, 0.73-1.64) (p for difference=0.04). Es zeigte sich kein Effekt von Aspirin auf das Auftreten von Rektumkarzinomen (HR, 0.90; 95% CI, 0.63-1.30), wobei das erniedrigte Karzinomrisiko insgesamt mit einer Einnahme der Wirksubstanz von 5 Jahren korrelierte (HR, 0.58).

Die zuletzt vorgelegte Metaanalyse von Rothwell et al. in Lancet (Januar 2011) analysierte insgesamt 8 randomisierte Studien (7 davon Placebo kontrolliert), in denen die tägliche Einnahme von Aspirin über einen Zeitraum von mindestens 4 Jahren erfolgte<sup>9, 14,15,17</sup>. Insgesamt lagen Daten von 25,570 Patienten vor mit 674 Karzinom-assoziierten Todesfällen. Die Aspirineinnahme (75 – 1200 mg/die) korrelierte mit einem 21% erniedrigten Risiko an einem Karzinom (jeder Lokalisation) zu versterben. Von denjenigen Patienten, von denen die Organlokalisierung des Karzinoms bekannt war, erreichte das reduzierte kolorektale Karzinomrisiko statistische Signifikanz (HR, 0.41; 95% CI, 0.17-1.00), wobei dieser Effekt erst 5 Jahre nach Beginn der Aspirineinnahme zum Tragen kam.

Der Vollständigkeit halber seien noch zwei Studien hier erwähnt, die keinen protektiven Effekt von Aspirin auf die Karzinomentwicklung nachweisen konnten:

Die „Physician`s Health Study“ (PHS) war eine randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie, die den Effekt von 325 mg Aspirin/die bei 22.071 gesunden männlichen Ärzten untersuchen sollte 19,20. Nach einer 12-jährigen Beobachtungszeit konnte kein Effekt festgestellt werden. Die Womens Health Study (WHS) untersuchte den Effekt einer Dosis Aspirin von 100 mg jeden zweiten Tag bei 39.876 gesunden Frauen, mit einer Beobachtungszeit von 10 Jahren. In beiden Studien wurde kein Effekt auf die kolorektale Karzinominzidenz beobachtet mit einem relativen Risiko eines kolorektalen Karzinoms von 1.03 (95% CI, 0.83-1.28) in der PHS and 0.97 (95% CI, 0.77-1.24) in der WHS<sup>21, 22</sup>.

3. Untersuchung des Aspirin-Effektes in einer Hochrisikopopulation mit einem gesicherten genetischen Risiko und einer beschleunigten Karzinogenese (Lynch Syndrom) **Long-term effect of aspirin on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial**

John Burn et al.

Die CAPP 2 – Studie ist die erste prospektiv-randomisierte Aspirin-Studie mit Karzinomprävention als primären Endpunkt. Über 80% der rekrutierten Probanden waren molekulargenetisch charakterisiert als Träger eines Defekts in dem Mismatch-Reparatur-System (MMR). Alle weiteren wurden aus Lynch-Syndrom Familien rekrutiert, mit einer entsprechend charakteristischen Karzinomkonstellation (Amsterdamer Kriterien). Ein faktorielles Studiendesign wurde umgesetzt mit magenresistenten Aspirintabletten und Placebotabletten sowie Novelose (Maisstärke) und Placebopulver.

Von 1009 randomisierten Probanden begannen 937 mit der Behandlung und stellten die Basis für die Analyse dar. Nach Beendigung der 2 oder 4-jährigen Interventionsphase zeigte die Datenanalyse keinen Unterschied in der Rate kolorektaler Adenome oder Karzinome über eine mittlere Behandlungsdauer von 29 Monaten<sup>23</sup>. Das Studiendesign sah eine weitere Langzeitbeobachtung der Probanden vor. Nachdem die ersten Probanden eine 10-jährige Studiendauer aufwiesen erfolgte eine neuerliche Datenanalyse. Zu betonen ist die Tatsache, dass dieser Personenkreis in 1-2 jährigen Abständen koloskopiert und polypektomiert wurde wegen der bekannten Hochrisikokonstellation. Nach durchschnittlich 55,7 Monaten entwickelten dennoch 48 Studienpersonen insgesamt 53 primäre kolorektale Karzinome (18 Personen mit 19 CRC/427 die zu einer Aspirineinnahme randomisiert wurden und 30 Personen mit 34 CRC/434 Aspirin Placebo).

Intention to treat Analyse (ITT) von dem Zeitpunkt des ersten CRC zeigte eine Hazard Ratio (HR) von 0.63 (95% CI 0.35-1.13, p=0.12). Poisson Regression unter Berücksichtigung der multiplen primären Ereignisse ergab eine Incidence Rate Ratio (IRR) von 0.56 (CI 0.32-0.99, p=0.05). Der primäre Studienendpunkt war die Anzahl,

Größe und das Stadium der CRC nach einer zweijährigen Aspirineinnahme. Diese “per protocol” Analyse zeigte eine HR von 0.41 (CI 0.19-0.86,  $p=0.02$ ) und eine IRR von 0.37 (CI 0.18–0.78,  $p=0.008$ ). Eine sekundäre Analyse zeigte weniger LS-Assoziierte Karzinome bei Patienten mit einer Aspirineinnahme von mindestens zwei Jahren (IRR = 0.42 CI 0.25-0.72,  $p=0.001$ ). Eine negativ-Assoziation zwischen LS-Karzinominzidenz und Gesamtanzahl eingenommenen Aspirins wurde festgestellt ( $p=0.002$ ), oder in anderen Worten je mehr Aspirin eingenommen wurde, desto deutlicher die Reduktion an Karzinomen.

Die Autoren empfehlen allen Lynch-Syndrom Patienten und nachgewiesenen Mutationsträgern eine Aspirineinnahme. Dabei ist man sich einig, dass eine generelle Empfehlung zur Einnahme von 600 mg Aspirin täglich (wie in dieser Studie verabreicht) zunächst nicht generell empfohlen werden kann wegen des bekannten Nebenwirkungsprofils der Substanz. Demnächst wird die internationale CAPP3 Studie als Dosis-Findungsstudie (dosis-inferiority study) beginnen, zu deren Teilnahme auch wieder deutsche Patienten eingeladen werden ([www.capp3.de](http://www.capp3.de)). Dabei ist es unerheblich, ob bereits jetzt –also vor einer Studienrekrutierung– mit der Aspirineinnahme begonnen wird. Diese ist aufgrund der signifikanten Studienergebnisse für das Hochrisikokollektiv zu empfehlen, zumal der Aspirineffekt genauso wirkungsvoll wie die jährlichen Koloskopien ist! Interessierte sollten die Aspirineinnahme mit ihrem Hausarzt oder Gastroenterologen besprechen und mit einer kardialen Dosierung von 75-100mg täglich beginnen. Dabei ist eine initiale Blutbildkontrolle und ggf. eine H. pylori-Eradikation vor Aspirin-Einnahme zu diskutieren.

Es gibt keinen Zweifel daran, dass eine niedrigere Dosierung (75 – 100 mg versus CAPP-2 Studiendosierungen von 600 mg täglich) von Aspirin auch die Rate an Nebenwirkungen verringern wird. Eine individuelle Toleranz der Aspirinwirkungen und –nebenwirkungen wird Gegenstand weiterer Studien sein.

### **Zusammenfassung und Empfehlung**

Über 600.000 Menschen weltweit sterben jährlich an einem kolorektalen Karzinom<sup>24</sup>, wodurch das Thema eine hohe Priorisierung verdient. Obwohl bislang die Daten zu der chemopräventiven Wirkung von Aspirin bei sporadischen kolorektalen Neoplasien fast einhellig eine erhebliche Reduktion der Neoplasien des Kolorektums aufzeigen, so fehlt für eine evidenzbasierte Empfehlung bislang die zu fordernde prospektiv-randomisierte Studie, mit dem kolorektalen Karzinom als primären Studienendpunkt. In Anbetracht der hierfür erforderlichen Jahrzehntelangen Studie wird eine solche Studie in den kommenden Jahren sicher nicht publiziert werden. Was also kann in Anbetracht der zahlreichen Studien, die auf einen Nutzen von Aspirin-Einnahme hindeuten empfohlen werden?

Zunächst ist festzustellen, dass mit der Publikation der Langzeitergebnisse der CAPP-2 Studie von J. Burn et al. erstmalig die geforderte prospektiv-randomisierte Studie mit dem CRC als primären Endpunkt vorliegt und einen signifikanten Effekt von Aspirin nachgewiesen hat – allerdings in dem Hochrisikokollektiv der Lynch-Syndrom-Patienten. Der signifikante präventive Effekt von Aspirin ist beeindruckend

## ***Kommentar Expertenbeirat***



und betrifft nicht nur das kolorektale Karzinom, sondern alle assoziierten Karzinome. Da bei Patienten mit einer Mutation in den MMR-Genen das Lebenszeitrisiko für ein CRC bei 70% liegt, aber auch andere Karzinome, vor allem des Uterus, Dünndarms, Magens, Blase, Brust u.a. erheblich erhöht ist, ist mit diesen Ergebnissen die Rationale für die Empfehlung einer routinemäßigen Aspirineinnahme gegeben. Lynch-Syndrom Patienten sollten sich in 1-2 jährlichen Abständen einer kompletten Koloskopie unterziehen, beginnend im Alter von 20 – 25 Jahren. Diese Vorsorge scheint effizient zu sein, allerdings birgt sie Risiken und kann CRCs aufgrund der biologischen Charakteristika einer sehr beschleunigten Adenom-Karzinom-Sequenz nur zu einem Prozentsatz vermeiden. Das verbleibende kolorektale Karzinomrisiko trotz der invasiven Vorsorge liegt bei ca. 6% in 10 Jahren<sup>25</sup> und war in der hier beschriebenen CAPP-2 Studie an der hoch-spezialisierte Zentren teilnahmen sogar 7% in einem Zeitraum von nur 4-6 Jahren (!), trotz regelmäßiger, intensivierter Vorsorge. Die Wahrscheinlichkeit, dass die geforderte prospektiv-randomisierte Studie in der Allgemeinbevölkerung jemals stattfinden wird ist gering.

Erlaubt die Langzeitstudie von J. Burn und Kollegen den Schluss einer generellen Empfehlung für eine Zulassung von Aspirin für die präventiv-onkologische Indikation? Isoliert betrachtet nicht. Für Lynch-Syndrom Patienten allerdings deutet diese Studie auf einen relevanten Benefit einer Aspirineinnahme hin, unter Beibehaltung der empfohlenen erweiterten Vorsorge, die in Deutschland jährlich empfohlen wird.