

**Original-Titel:**

Combined Use of Aspirin and Selective Serotonin Reuptake Inhibitors Is Associated With Lower Risk of Colorectal Cancer: A Nested Case-Control Study

**Autoren:**

Zhang, N., Sundquist, J., Sundquist, K., Zhang, Z.-G., Ji, J., The American Journal of Gastroenterology, 2021, 116:1313-1321.

**Kommentar:**

Prof. Dr. Cornelia Ulrich, Elena Aßmann, und Caroline Himbert, Salt Lake City, 08.03.2022

Seit 20 Jahren bieten die gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland eine Darmspiegelung zur Vorsorgeuntersuchung an, um Darmkrebs und Darmkrebsvorstufen so früh wie möglich zu entdecken und zu behandeln. Dass Darmspiegelungen als Präventionsmaßnahmen sehr effektiv sind, zeigt sich an der sinkenden Anzahl an Neuerkrankungen sowie einer reduzierten Sterblichkeit in den letzten zwei Jahrzehnten in Deutschland. Da Darmkrebs aber nach wie vor als einer der häufigsten Krebstodesursachen weltweit gilt, wird an weiteren Methoden geforscht, um die Entstehung von Darmkrebs zu verhindern. Eine vielversprechende Strategie ist hierbei die sogenannte Chemoprävention. Ziel der Chemoprävention ist es, mit Hilfe von natürlichen oder künstlichen Substanzen die Entwicklung von gesunden Zellen zu Krebszellen zu verzögern, zu stoppen oder zu widerrufen.

Aspirin in geringen Dosen gilt seit einigen Jahrzehnten auf Grund verschiedener grundlegender, epidemiologischer und klinischer Studien als Chemoprävention für Darmkrebs. Es wird angenommen, dass Aspirin über seinen entzündungshemmende Effekte und seiner hemmenden Wirkung auf die Blutplättchen (Thrombozyten) die Tumorentstehung positiv beeinflussen kann. Der chemopräventive Effekt von Aspirin ist dabei von der Hemmung eines Enzyms, der Cyclooxygenase-2 (COX-2), abhängig. Nur zwei Drittel der Darmkrebskarzinome weisen jedoch dieses Enzym auf. Im Allgemeinen ist die Entstehung von Darmkrebs ein sehr komplexer Prozess mit unterschiedlichen dysfunktionalen Signalwegen, sodass es sinnvoll erscheint, bei der Chemoprävention verschiedene Wirkstoffe einzusetzen.

Das Ziel der Studie war es daher, neben Aspirin eine andere Medikamentengruppe namens Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmen Hemmer (SSRI) hinsichtlich eines chemopräventiven Effekts zu untersuchen. SSRI werden normalerweise zur Behandlung von Depressionen eingesetzt, jedoch weisen einige Studien darauf hin, dass die Einnahme von SSRI mit einem geringeren Darmkrebsrisiko assoziiert ist. Unklar ist, ob SSRI möglicherweise nur in Kombination mit Aspirin ihre chemopräventive Wirkung aufweisen.

Für die Studie wurden Daten aus nationalen schwedischen Registern extrahiert, die beinahe lückenlos detaillierte demographische Informationen, Krankheitsdiagnosen und verschriebene Medikamente erfassen. Von knapp 8 Millionen Einwohnern, erhielten 24.786 eine Darmkrebsdiagnose zwischen den Jahren 2007 und 2014. Diese Darmkrebspatienten wurden individuell mit jeweils 3 Kontrollpatienten ohne Darmkrebs des gleichen Geschlechts und des gleichen Alters hinsichtlich ihres Aspirin- und SSRI-Gebrauchs verglichen.

Die statistischen Analysen ergaben, dass sowohl Aspirin als auch SSRI als Monotherapien mit einem geringeren Darmkrebsrisiko assoziiert sind. Die kombinierte Anwendung von Aspirin und SSRI war sogar mit einem noch geringeren Darmkrebsrisiko verbunden. Die Zusammenhänge erwiesen sich als abhängig von der Medikamentendosis, wobei höhere Dosen von Aspirin bzw. SSRI das Risiko stärker senkten.

Die Forscher schlussfolgerten, dass die Kombination von Aspirin und SSRI eine synergistische Wirkung gegen die Entwicklung von Darmkrebs haben könnte, da die beiden Wirkstoffe unterschiedliche Wirkungsmechanismen aufweisen. Es erfordere jedoch weitere Studien, um die zugrunde liegenden Mechanismen besser zu verstehen und eine Empfehlung für den klinischen Gebrauch aussprechen zu können. Nach unserer Einschätzung ist dies ein potenziell vielversprechender Ansatz, jedoch hat das Studiendesign einige Limitationen, weswegen weitere epidemiologische und klinische Studien notwendig sind, um das Potenzial von SSRI in der Chemoprävention genauer zu definieren.

Obwohl die chemopräventive Wirkung von Aspirin als Darmkrebsvorsorge bereits umfassend untersucht wurde, wird die Einnahme bisher nur Risikogruppen empfohlen, da vor allem bei höheren Dosen unerwünschte Nebenwirkungen wie Blutungen im Gastrointestinaltrakt auftreten können. SSRI's könnten aufgrund theoretischer Überlegungen und der vorgestellten Studie potenziell eine sinnvolle Ergänzung in der Chemoprävention werden; jedoch sind weitere Studien notwendig, um von einem robusten Effekt ausgehen zu können. Untersucht werden sollte im Sinne einer Kosten-Nutzen-Bewertung zudem, inwieweit Nebenwirkungen bei einer chemopräventiven Einnahme auftreten und ob diese die Empfehlung zur Einnahme einschränken sollten.