



Prävention des kolorektalen Karzinoms mit Acetylsalicylsäure (ASS)

Acetylsalicylic Acid in Prevention of Colorectal Carcinoma

Giuliano Piccoliori¹, Andreas Sönnichsen²

Frage

Soll ein 52-jähriger Mann mit einer positiven Familienanamnese ersten Grades für ein kolorektales Karzinom (KRK) niedrigdosiertes ASS als Krebsprophylaxe täglich einnehmen?

Antwort

ASS reduziert das Erkrankungs- und Mortalitätsrisiko an kolorektalem Krebs. Es erhöht aber zugleich das Risiko an inneren, vor allem gastrointestinalen Blutungen. Nach derzeitiger Datenlage profitieren am ehesten Menschen mittleren Alters mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko von einer Primärprävention mit niedrig dosiertem ASS – sowohl im Hinblick auf kardiovaskuläre Ereignisse als auch hinsichtlich der Prävention des Kolonkarzinoms. Die Entscheidung einer primären Prävention des KRK mit ASS muss daher Nutzen und Risiko individuell abwägen und soll dabei auch das kardiovaskuläre Risiko miteinbeziehen. Es ist denkbar, dass Menschen mit erhöhtem KRK-Risiko deutlicher von einer ASS-Einnahme profitieren. Es liegen aber keine ausreichenden Studiendaten vor, die dies bestätigen.

Question

Should a 52 year old man with a first grade positive family history for colorectal carcinoma take low dose ASS daily for cancer prevention?

Answer

ASS reduces incidence and specific mortality of colorectal cancer. At the same time it increases bleeding risk, especially in the gastrointestinal tract. Current best evidence points at a probable net-benefit of daily ASS for middle aged men and women with elevated cardiovascular risk regarding cardiovascular risk and colorectal cancer in primary prevention. The decision to take low dose ASS daily in primary prevention should therefore be based on an individual decision making process taking cardiovascular risk into account. It is conceivable that men and women with a positive family history for colorectal cancer may benefit more from daily ASS, but currently there is no study evidence backing this assumption.

Hintergrund

Das kolorektale Karzinom ist eine der häufigsten Krebsarten in Europa. Die vorbeugende Wirkung von Acetylsalicylsäure für kardiovaskuläre Ereignisse (Herzinfarkt und Iktus) nicht nur in der Sekundärprävention sondern auch bei stark erhöhtem kardiovaskulären Risiko in der Primärprävention wurde in zahlreichen randomisiert kontrollierten Studien und Metaanalysen nachgewiesen. Die Einnahme von ASS wird daher für die Sekundärprävention

in Leitlinien einhellig empfohlen. Es ist noch umstritten, ob auch in der Primärprävention der mögliche Nutzen die Risiken überwiegt und welche Patientengruppen gegebenenfalls behandelt werden sollten. In den letzten Jahren zeigte sich in mehreren Studien, dass die Einnahme von ASS möglicherweise auch der Entstehung kolorektaler Karzinome vorbeugt, was sich sowohl hinsichtlich der Inzidenz von Darmkrebs als auch hinsichtlich der spezifischen Mortalität auswirkt. ASS erhöht aber zugleich das Risiko von

gastrointestinalen Blutungen und das Risiko-Nutzen-Verhältnis einer täglichen und langfristigen Einnahme muss daher sorgfältig abgewogen werden. Bis heute empfiehlt noch keine öffentliche Gesundheits- und Forschungsorganisation die Einnahme von Acetylsalicylsäure zur alleinigen Krebsprävention. Es stellt sich daher die Frage, ob sich aus den bisher vorliegenden Studien bereits eine Empfehlung ableiten lässt, welche Personen von einer regelmäßigen ASS-Prophylaxe profitieren könnten.

¹ Südtiroler Akademie für Allgemeinmedizin (SAKAM), Bozen

² Institut für Allgemeinmedizin und Familienmedizin, Universität Witten/Herdecke

Suchfrage (PICO = Population, Intervention, Comparison, Outcome)

Reduziert bei Menschen mit einem erhöhten Darmkrebsrisiko (P) die tägliche Einnahme von ASS (I) im Vergleich zu Menschen mit gleichem Risiko, die kein ASS einnehmen (C), das Risiko an Darmkrebs zu erkranken (O)?

Suchstrategie

- Leitliniensuche: AWMF (Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlich Medizinischer Fachgesellschaften), SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network), NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence, London), NCG (National Guideline Clearinghouse; Rockville, USA), USPSTF (United States Preventive Services Task Force), ESMO (European Society for Medical Oncology), NZGG (New Zealand Guidelines Group), Finnische EbM-Guidelines (The Finnish Medical Society Duodecim), DEGAM (Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin)
- Suche nach Reviews und Trials in sekundären Datenbanken und primären Datenbanken: Cochrane Library, Clinical Evidence, UpToDate, Pubmed

Suchbegriffe

[[colo*] OR [colorectal] AND [cancer]] AND [[aspirin] OR [asa] OR [acetyl*] OR [prevent*]]

Leitlinien

AWMF

In der AWMF (Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlich Medizinischer Fachgesellschaften) liest man in der S3-LL Kolorektales Karzinom von 2014 (gültig bis 6/2018) [1] Folgendes: „Acetylsalicylsäure soll nicht zur Primärprävention des kolorektalen Karzinoms in der asymptomatischen Bevölkerung eingenommen werden.“ Empfehlungsgrad A, Level of Evidence 2a. Hintergrund: Eine Metaanalyse von zwei großen randomisierten Studien mit zusammen über 7500 Teilnehmern hat gezeigt, dass die Ein-

nahme von 300 mg oder mehr Acetylsalicylsäure pro Tag für fünf Jahre mit einer Latenz von zehn und mehr Jahren das Risiko, an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken, senkt. Eine andere Metaanalyse, die insgesamt acht randomisierte Studien mit zusammen 25.570 Teilnehmern analysiert hat, weist nach, dass die tägliche Einnahme von mindestens 75 mg ASS mit einer Latenz von zehn Jahren die Mortalität am kolorektalen Karzinom senkt. Für die Einnahme nicht-steroidaler Antirheumatika (NSAR) wird in Kohorten- und Fallkontrollstudien eine Erniedrigung der Inzidenz des kolorektalen Karzinoms beschrieben. Diese Befunde wurden allerdings noch nicht durch randomisierte Studien bestätigt. Aufgrund der gehäuft Inzidenz von gastrointestinalen Blutungen unter ASS und der fehlenden Bewertung der Nutzen-/Risikorelation folgt die Leitliniengruppe der allerdings inzwischen überholten (s.u.) Leitlinie der U.S. Preventive Services Task Force zum Einsatz von ASS oder NSAR zur Primärprävention des kolorektalen Karzinoms aus dem Jahr 2007, die empfiehlt, ASS und NSAR nicht zur Primärprävention des kolorektalen Karzinoms einzusetzen (Empfehlungsgrad A, Level of Evidence 2a).

SIGN

SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) sagt in seiner LL aus dem Jahr 2011 [2] Folgendes: „Bevor die Verwendung von Aspirin bei der Prävention von Darmkrebs empfohlen werden kann, ist eine sorgfältige Abwägung des Gesamtnutzens im Verhältnis zur Toxizität erforderlich.“ Eine genauere Festlegung findet nicht statt.

NICE

NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence, UK) schreibt in der (allerdings massiv veralteten Leitlinie *Improving outcomes in colorectal cancer* von 2004 [3]: „Die regelmäßige Verwendung von nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR), insbesondere ASS, scheint das Risiko von Darmkrebs zu reduzieren. Drei prospektive randomisierte Studien haben gezeigt, dass Aspirin die Häufigkeit von neu auftretenden kolorektalen Polypen bei Hochrisiko-Patienten reduziert. Epidemiologische Stu-

dien haben etwa 30 % weniger Fälle von Darmkrebs bei Patienten gefunden, die ASS regelmäßig einnehmen.“

NGC

Das NGC (National Guideline Clearinghouse; Rockville, USA) verweist auf die inzwischen nicht mehr aktuelle Leitlinie der U.S. Preventive Services Task Force *Recommendation statement: Aspirin use for the primary prevention of cardiovascular disease and colorectal cancer* von 2011.

ESMO

ESMO (European Society for Medical Oncology) sagt in ihrer Leitlinie 2012 *Management of patients with colon and rectal cancer* [4]: „Weder spezifische Chemoprävention noch spezifische diätetische Interventionen werden zum gegenwärtigen Zeitpunkt bei Personen mit Lynch-Syndrom empfohlen, um kolorektale Karzinome zu verhindern, obwohl Daten auftauchen, die die Einnahme von Aspirin diesbzgl. befürworten.“

Leitlinie 2013 *Familial Risk-Colorectal Cancer* [5]: „Daten aus dem Colorectal Adenoma/Carcinoma Prevention Program (CAPP2) haben in einer randomisierten, placebokontrollierten Studie eine signifikante, 60%ige Reduktion der Inzidenz von kolorektalen Karzinomen und anderen Lynch-Syndrom-assoziierten Krebsarten bei den Patienten beobachtet, die 600 mg Aspirin täglich für mindestens zwei Jahre eingenommen hatten. Die Rate der unerwünschten Nebenwirkungen bei Patienten der Aspirin-Gruppe unterschied sich nicht von der der Placebo-Gruppe. Diese Studie, zusammen mit älterer Evidenz, befürwortet die Verwendung von Aspirin in der chemopräventiven Behandlung von Patienten mit Lynch-Syndrom, obwohl die Dosis und Einnahmedauer noch nicht festgelegt wurden“ (Evidenzlevel I, Empfehlungsgrad C).

US Preventive Services Task Force

Die US Preventive Services Task Force folgert in ihren Abschlussempfehlungen von April 2016 *Aspirin Use to Prevent Cardiovascular Disease and Colorectal Cancer: Preventive Medication* [6] aufgrund einer neuen systematischen Übersichtsarbeit, dass man die Gabe von

| CVD Risk | Nonfatal MIs Prevented | Nonfatal Ischemic Strokes Prevented | CRC Cases Prevented | Serious GI Bleeding Caused | Hemorrhagic Strokes Caused | Net Life-Years Gained | QALYs Gained |
|---|------------------------|-------------------------------------|---------------------|----------------------------|----------------------------|-----------------------|--------------|
| Aged 50 to 59 years | | | | | | | |
| 10 % | 225 | 84 | 139 | 284 | 23 | 333 | 588 |
| 15 % | 267 | 86 | 121 | 260 | 28 | 395 | 644 |
| 20 % | 286 | 92 | 122 | 248 | 21 | 605 | 834 |
| Aged 60 to 69 years | | | | | | | |
| 10 % | 159 | 66 | 112 | 314 | 31 | -20 | 180 |
| 15 % | 186 | 80 | 104 | 298 | 24 | 96 | 309 |
| 20 % | 201 | 84 | 91 | 267 | 27 | 116 | 318 |
| CRC = colorectal cancer; CVD = cardiovascular disease; GI = gastrointestinal; MI = myocardial infarction; QALY = quality-adjusted life-year | | | | | | | |

Tabelle 1 Lifetime Events in 10,000 Men Taking Aspirin

| CVD Risk | Nonfatal MIs Prevented | Nonfatal Ischemic Strokes Prevented | CRC Cases Prevented | Serious GI Bleeding Caused | Hemorrhagic Strokes Caused | Net Life-Years Gained | QALYs Gained |
|---|------------------------|-------------------------------------|---------------------|----------------------------|----------------------------|-----------------------|--------------|
| Aged 50 to 59 years | | | | | | | |
| 10 % | 148 | 137 | 139 | 209 | 35 | 219 | 621 |
| 15 % | 150 | 143 | 135 | 200 | 34 | 334 | 716 |
| 20 % | 152 | 144 | 132 | 184 | 29 | 463 | 833 |
| Aged 60 to 69 years | | | | | | | |
| 10 % | 101 | 116 | 105 | 230 | 32 | -12 | 284 |
| 15 % | 110 | 129 | 93 | 216 | 34 | 17 | 324 |
| 20 % | 111 | 130 | 97 | 217 | 33 | 48 | 360 |
| CRC = colorectal cancer; CVD = cardiovascular disease; GI = gastrointestinal; MI = myocardial infarction; QALY = quality-adjusted life-year | | | | | | | |

Tabelle 2 Lifetime Events in 10,000 Women Taking Aspirin

niedrigdosiertem Aspirin für die primäre Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen und kolorektalem Karzinom bei Erwachsenen zwischen 50 und 59 Jahren einleiten soll, die ein 10-jähriges CV-Risiko gleich und höher als 10 %, kein erhöhtes Blutungsrisiko, eine Lebenserwartung von mindestens zehn Jahren haben und bereit sind, niedrigdosiertes Aspirin für mindestens zehn Jahre täglich einzunehmen.

In der gleichen LL liest man auch, dass „ausreichende Evidenz gefunden wurde, dass die Einnahme von Aspirin die Inzidenz von KHK bei Erwachsenen nach 5 bis 10 Jahren Verwendung reduziert“. In der Altersklasse 60–69 Jahren ist das positive Nutzen-Risiko-Verhältnis weniger gesichert und die Entscheidung soll individuell abgewogen werden. Tabelle 1 und 2 fassen die Ergebnisse der Übersichtsarbeit der USPSTF zusammen.

Bei der NZGG, den finnischen EBM-Guidelines und CMA Infobase fanden sich zwar Leitlinien rund um das kolorektale Karzinom, in welchen aber nicht auf Prävention durch die Anwendung von Aspirin eingegangen wird.

Sekundäre Datenbanken

UpToDate gibt folgende Empfehlungen [7]:

- Aspirin und andere NSAR sind bei Menschen mit durchschnittlichem Erkrankungsrisiko (keine positive Familienanamnese, keine prädisponierenden Krankheiten) mit einer Risikoreduktion von 20–40 % für Kolonadenome und kolorektalen Krebs verbunden.
- Dieser potentielle Nutzen einer langfristigen Therapie muss gegen poten-

zielle Nebenwirkungen (gastroduodenale Toxizität und bei Nicht-ASS-NSAR erhöhtes CV-Risiko) abgewogen werden, auch in Anbetracht von anderen Optionen für das kolorektale Krebs-Screening.

- Auf der Grundlage der langfristigen Ergebnisse einer einzelnen klinischen Studie scheinen hohe ASS-Dosen (600 mg/Tag) einen Nutzen für Patienten mit erblichem nicht-polypösem kolorektalem Krebs zu bieten.
- Wenn man Empfehlungen bezüglich ASS macht, sollte man immer auch seinen Nutzen für die Prävention der koronaren Herzkrankheit bei Menschen mit erhöhtem Risiko berücksichtigen.
- Die Entscheidung für die Verschreibung von ASS soll immer auf individueller Basis nach Abwägung des Nutzen-Risiko-Profiles des Patienten getroffen werden.

In der **Cochrane Library** [8] findet man zum Thema eine ältere systematische Übersichtsarbeit (2004) die zu folgenden Schlüssen kommt:

- Es gibt gewisse Evidenz, dass ASS das Risiko für rekurrende Kolonadenome reduziert.
- Außerdem gibt es Evidenz aus kurzfristigen Studien, die die Regression, aber nicht die Beseitigung oder Prävention von kolorektalen Adenomen bei FAP durch NSAR zeigen.

Eine neue Übersichtsarbeit zu diesem Thema wird derzeit erstellt.

In einer Metaanalyse von 2010 [9] mit fünf randomisierten kontrollierten Studien fanden **Rothwell et al.**, dass das Erkrankungsrisiko für Kolontumoren nach 20 Jahren unter ASS um 24 % und die tumorspezifische Mortalität um 35 % reduziert war. Die NNT, um einen Todesfall an Darmkrebs zu vermeiden, betrug 57 für Menschen über 55 Jahre, die ASS für fünf Jahre einnahmen.

In einer systematischen Übersichtsarbeit von **Cuzick et al.** [10] von 2014 werden einige Studien erwähnt, die eine Inzidenzreduktion des KRK durch ASS zwischen 25 % und 40 % zeigten. Diese äußerte sich aber erst nach zehn Jahren Einnahme. Der positive Einfluss auf die spezifische Mortalität wird durch eine noch größere Studienanzahl gezeigt und

variiert zwischen 40 % und 50 %. Laut den Autoren zeigt ASS ähnliche Wirkungen auch bei Personen mit hohem KRK-Risiko. Cuzick gelangt zu dem Schluss, dass die Analyse von Nutzen und Schaden in der Allgemeinbevölkerung auf einen Nettonutzen für Männer und Frauen ab einem Alter von 50–65 Jahren ab einer mindestens fünfjährigen ASS-Prophylaxe hindeutet, mit einer Tendenz zu größerem Nutzen bei einer Einnahmedauer von zehn Jahren.

Eine Übersichtsarbeit von **Coyle et al.** [11] aus dem Jahre 2016 zum Thema der Prävention und Behandlung von kolorektalem Karzinom durch ASS kommt zu dem Schluss, dass ASS allgemein ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis hat. Laut den Autoren sollen laufende und künftige Studien aufgrund von spezifischen Biomarkern die Menschen identifizieren, die am meisten von einer Prävention durch ASS profitieren würden.

Kommentar

Mehrere Studien sowie auch Metaanalysen und systematische Übersichtsarbeiten haben die präventive Wirkung von ASS insbesondere für das kolorektale Karzinom gezeigt. Aus den meisten geht ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis

hervor, wenn die Patienten in etwa zwischen 50 und 65 Jahre alt sind und kein erhöhtes gastrointestinales Blutungsrisiko aufweisen.

Nichtdestotrotz empfiehlt außer der USPSTF noch keine öffentliche Gesundheitsorganisation und keine spezifische Leitlinie die Verwendung von Aspirin für die primäre Prävention des kolorektalen Karzinoms bei Erwachsenen weder mit durchschnittlichem noch mit erhöhtem Risiko. Das liegt vor allem daran, dass die ASS-Einnahme mit einem erhöhten (vor allem gastrointestinalen) Blutungsrisiko vergesellschaftet ist, das individuell verschieden ist und nicht einfach abgeschätzt und gegen die krebsschützende Wirkung abgewogen werden kann.

Auch die USPSTF empfiehlt ASS für die entsprechende Prophylaxe nur in Zusammenhang mit einem erhöhten CV-Risiko und nur für die Altersgruppe 50–59 und ist damit die erste öffentliche Gesundheitsorganisation, die ASS für die Prävention des KRK bei Menschen mit durchschnittlichem KRK-Risiko empfiehlt. Möglicherweise profitieren Menschen mit erhöhtem, familiär bedingtem KRK-Risiko deutlicher von der ASS-Prophylaxe, aber die Studienlage lässt derzeit eine solche Schlussfolgerung in Ermangelung von Daten noch nicht zu.

Literatur

1. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Kurzversion 1.1, 2014, AWMF, Registrierungsnummer: 021-007OL
2. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Diagnosis and management of colorectal cancer. Edinburgh: SIGN; 2011 (SIGN publication no. 126) [December 2011]
3. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Improving outcomes in colorectal cancer. London 2004
4. Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A, et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making *Ann Oncol* 2012; 23: 2479–516
5. Balmaña J, Balaguer F, Cervantes A, Arnold D. Familial risk-colorectal cancer: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol* 2013; 24 (Supplement 6): vi73–vi80
6. Bibbins-Domingo K. Aspirin use for the primary prevention of cardiovascular disease and colorectal cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 2016; 164: 836–45
7. Chan A. NSAIDs (including aspirin): Role in prevention of colorectal cancer. UpToDate May 2017
8. Asano TK, McLeod RS. Non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) and aspirin for preventing colorectal adenomas and carcinomas. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 1: CD004079
9. Rothwell PM, Wilson M, Elwin CE, et al. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomized trials. *Lancet* 2010; 376: 1741–50
10. Cuzick J, Thorat MA, Bosetti C, et al. Estimates of benefits and harms of prophylactic use of aspirin in the general population. *Ann Oncol* 2014; 26: 47–57
11. Coyle C, Cafferty FH, Langley RE. Aspirin and colorectal cancer prevention and treatment: is it for everyone? *Curr Colorectal Cancer Rep* 2016; 12: 27–34