

Journal für
**Gastroenterologische und
Hepatologische Erkrankungen**

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

**Positive Effekte von NSAR auf den
Gastrointestinaltrakt**

Lang M, Karner-Hanusch J, Gasche C

*Journal für Gastroenterologische
und Hepatologische Erkrankungen*

2015; 13 (1), 14-23

Österreichische Gesellschaft
für Gastroenterologie und
Hepatology

www.oeggh.at



ÖGGH

Österreichische Gesellschaft
für Chirurgische Onkologie

www.aco-asso.at

acoasso

Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie
Austrian Society of Surgical Oncology


Homepage:

**[www.kup.at/
gastroenterologie](http://www.kup.at/gastroenterologie)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Indexed in EMBASE/Compendex, Geobase
and Scopus

www.kup.at/gastroenterologie

Member of the 

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. 032035263M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Positive Effekte von NSAR auf den Gastrointestinaltrakt*

M. Lang¹, J. Karner-Hanusch², C. Gasche¹

Kurzfassung: Ein protektiver Effekt von nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) auf die Tumorentstehung im Kolon wird in diversen präklinischen, epidemiologischen und auch randomisierten Arbeiten postuliert. Der Hauptwirkungsmechanismus von NSAR wird der Hemmung der Prostaglandinsynthese über die Cyclooxygenasen (COX) zugeschrieben. Es existieren aber auch COX-unabhängige Mechanismen. Hier wollen wir einen Überblick über die Studienlage mit Aspirin, Sulindac und COX-2-Hemmern im Hinblick auf die Entstehung von Adenomen und Kolorektalkarzinomen geben. Die Wirkung dieser Substanzen ist besonders für Patienten mit familiärer Disposition relevant, aber auch für Patienten, die NSAR oder Aspirin aufgrund anderer Indikationen einnehmen. Es bestehen Abhängigkeiten von Dosis und Zeit sowie Interaktionen mit speziellen Mutationen (BRAF, PI3K) und der zellulären COX-

2-Expression. Beim Lynch-Syndrom ist die Wirksamkeit von Aspirin letztlich nicht sicher und eine multinationale klinische Studie mit 5-Aminosalizylsäure (Mesalazin) wurde vom europäischen TRANSCAN-Programm gefördert.

Schlüsselwörter: NSAR, Kolorektalkarzinom, Adenomprävention, Chemoprävention, Aspirin, Sulindac, COX-2-Hemmer, FAP, Lynch-Syndrom

Abstract: Positive Effects of NSAIDs on the Gastrointestinal Tract. Data from preclinical, epidemiological, and randomized studies suggest a protective effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) on colorectal cancer. The main mechanism of NSAIDs is the inhibition of cyclooxygenases (COX) and subsequent prostaglandin synthesis. Also, COX-independent

mechanisms are reported. Here we give an overview about adenoma development and colorectal carcinogenesis on aspirin, sulindac, and COX-2 inhibitors. The effect of these drugs is of importance for patients with familial cancer syndromes and for patients who take NSAIDs or aspirin for other indications. Correlations between dose, duration, as well as specific mutations (BRAF, PI3K), cellular COX-2 expression, and NSAIDs are discussed. With respect to Lynch syndrome the effectiveness of aspirin is controversial and a multinational clinical study testing 5-aminosalicylic acid (mesalazine) was recently funded by the European TRANSCAN programme. **J Gastroenterol Hepatol Erkr 2015; 13 (1): 14–23.**

Key words: NSAID, colorectal cancer, adenoma prevention, chemoprevention, aspirin, sulindac, COX-2 inhibitors, FAP, Lynch syndrome

Liste der verwendeten Abkürzungen

APC-Gen	Adenomatöse-Polyposis-coli-Gen	MLH1	MutL homolog 1
bid.	zweimal täglich	MMR	Mismatch repair
BRAF	v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1	MSH2	MutS homolog 2
CHRPE	Congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium	MSH6	MutS homolog 6
COX-2	Cyclooxygenase-2	NFκB	Nuclear factor κB
DNS	Desoxyribonukleinsäure	OR	Odds-Ratio
FAP	Familiäre adenomatöse Polyposis	PIK3CA	Phosphatidylinositol 3-kinase, catalytic subunit alpha
HLA	Humanes Leukozytenantigen	PMS2	Postmeiotic segregation increased 2
HR	Hazard-Ratio	RR	Relatives Risiko
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika	wt	Wildtyp

■ Einleitung

Die Verwendung von nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) als entzündungshemmende Schmerzmittel wurde schon 400 v. Chr. von Hippokrates beschrieben. Salicin, die wirksame Substanz aus einem Weidenrindenextrakt, wurde erst im späten 17. Jahrhundert identifiziert. 1899 führte Bayer Acetylsalicylsäure (Aspirin) am Markt ein [1]. Bis in die 1970er-Jahre dauerte es, die Hemmung der Prostaglandinsynthese durch NSAR aufzudecken [2].

* Dieses Manuskript wurde durch eine Forschungsförderung des Bundesministeriums für Wirtschaft, Familie und Jugend und der Nationalstiftung für Forschung, Technologie und Entwicklung finanziell unterstützt.

Eingelangt am 18. Juli 2014; angenommen am 28. November 2014

Aus dem ¹Christian Doppler Labor für Molekulare Karzinom Chemoprävention, Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien; ²der Klinischen Abteilung für Allgemeinchirurgie, Universitätsklinik für Chirurgie, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: Dr. Christoph Gasche, Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20; E-Mail: christoph.gasche@meduniwien.ac.at

Der Hauptwirkungsmechanismus von nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) ist die Inhibition der Cyclooxygenasen (COX). Dabei kann man zwischen 2 Substanzklassen unterscheiden:

- Nichtselektive COX-Inhibitoren, die sowohl COX-1 als auch COX-2 hemmen (Aspirin, Piroxicam, Sulindac)
- Selektive COX-2-Inhibitoren wie Celecoxib

Weitere Signaltransduktionskaskaden, die unabhängig von der COX-Inhibition beeinflusst werden, sind die Inaktivierung des NFκB-Signalwegs, die Inhibierung des β-Catenin-Signalwegs [3], die Induktion der endoplasmatischen Retikulum-Stressantwort und die Aktivierung der Apoptose [4].

■ Acetylsalicylsäure – Aspirin

Aspirin ist eines der weitverbreitetsten Medikamente zur Schmerzlinderung, Hemmung von entzündlichen Prozessen und zur Prophylaxe und Behandlung von ischämischen Schäden. Daten von präklinischen, epidemiologischen und randomisierten Studien weisen auf eine antitumorogene Wirkung

von Aspirin hin. Trotzdem gibt es keine Empfehlung der Food and Drug Administration (FDA) oder der European Medicines Agency (EMA), Aspirin prophylaktisch zur Prävention von Darmkrebs einzusetzen. Dies beruht vor allem auf der erhöhten Gefahr von gastrointestinalen Blutungen und hämorrhagischen Schlaganfällen [5].

Aspirin und Prävention von Darmkrebs

Randomisierte Studien, die ursprünglich den Effekt von Aspirin zur Verhinderung von kardiovaskulären Ereignissen feststellen sollten, wurden herangezogen, um die Wirkung von Aspirin auf die Entwicklung von Tumoren und Metastasen zu evaluieren. Die Women's Health Study, die den Effekt von niedrig dosiertem Aspirin (100 mg jeden 2. Tag) untersuchte, fand keinen Unterschied im Auftreten von Karzinomen oder in der Überlebensrate im Vergleich zu Placebo (relatives Risiko [RR]: 0,97 nach einer durchschnittlichen Behandlungszeit von 10 Jahren; Tab. 1) [6].

Eine Metaanalyse von 5 großen britischen randomisierten Studien mit über 17.000 Studienteilnehmern evaluierte den Effekt von täglicher Aspirineinnahme > 75 mg nach durchschnittlich 6,5 Jahren [7]. Aspirin verringerte das Risiko, an Tumoren mit Metastasen (Risikoquotient/Hazard-Ratio [HR]: 0,64) oder an Adenokarzinomen (HR: 0,54) zu erkranken. Das Risiko, Adenokarzinome mit Metastasen zu entwickeln, war vor allem bei Kolorektalkarzinomen stark gesunken (HR: 0,26). Aspirin reduzierte die Anzahl der Todesfälle aufgrund eines Adenokarzinoms des Kolons vor allem bei Patienten, die bei Studieneinschluss keine Metastasen aufwiesen (HR: 0,50), aber ohne positiven Effekt auf andere tödliche Tumoren. Die Überlebensrate nach einem diagnostizierten Adenokarzinom war in der niedrig dosierten Aspirin-Gruppe (< 300 mg/Tag) höher als in der hoch dosierten Gruppe (> 300 mg/Tag), mit der Einschränkung, dass die Studien mit den hohen Dosen auch zeitlich früher durchgeführt wurden. In beiden Gruppen war jedoch die Überlebensrate höher als in der Kontrollgruppe. Die Studienautoren verweisen auf einen Rückgang von hämatogenen Metastasen bei Aspirineinnahme und spekulieren, dass dies einer der Gründe für die Reduktion der krebsassoziierten Todesfälle ist. (Daten von Tierversuchen weisen darauf hin, dass Thrombozyten bei hämatogenen Metastasen eine wichtige Rolle spielen [8–11]. Thrombozytose ist eine bekannte Komplikation bei Krebs und normalerweise ein Indikator für eine schlechte Prognose [10, 11].)

Eine Untersuchung der Überlebensrate nach der Diagnose eines Kolorektalkarzinoms und der Expression von HLA-Klasse-I-Antigenen von Tumoren unter Aspirineinnahme zeigte, entgegen der ursprünglichen Hypothese, dass Patienten mit exprimierenden HLA-Klasse-I-Antigenen in Tumoren eine erhöhte Überlebensrate aufweisen, wenn sie Aspirin nahmen (RR: 0,53; 95%-CI: 0,38–0,74; $p < 0,001$) [12]. Hingegen war Aspirin bei Patienten, deren Tumoren die HLA-Klasse-I-Antigen-Expression verloren haben, nicht wirksam (RR: 1,03; 95%-CI: 0,66–1,61; $p = 0,91$). Die daraus entstehende Hypothese der Studienautoren ist folgende: Die Interaktion von zirkulierenden Tumorzellen mit Thrombozyten, folgender Sekretion von TGF- β sowie Aktivierung von NF κ B und schließlich eine epitheliale-mesenchymale Transition ist möglicherweise abhängig von der HLA-Antigen-Expression in Tumoren. As-

pirin verhindert diese Thrombozyten-Tumor-Zellkommunikation und die daraus folgende epitheliale-mesenchymale Transition und die Entstehung von Metastasen.

Neben mehreren randomisierten Studien (Tab. 1) existiert auch eine Vielzahl an epidemiologischen Studien (Tab. 2), die ähnliche Effekte von Aspirin beschreiben. Schon im Jahr 1991 wurde eine Fall-Kontroll-Studie veröffentlicht, die den Effekt regelmäßiger Aspirineinnahme (> 16 Tabletten [Tbl]/Monat) auf das Auftreten eines Kolorektalkarzinoms mit Todesfall untersuchte. Bei Aspirineinnahme ergab sich eine Risikoreduktion auf 0,6 [13]. Die Male Health Professionals Study berichtete ähnliche Resultate: Das Risiko, an einem Kolorektalkarzinom zu erkranken, sank auf 0,68 (RR); das Risiko, an fortgeschrittenem oder fatalem Kolorektalkarzinom zu erkranken, sank auf 0,51 (RR) bei regelmäßiger Aspirineinnahme (≥ 2 Tbl/Woche) [14]. 14 Jahre später wurde dieselbe Kohorte herangezogen, ein dosisabhängiger Effekt von Aspirin war zu beobachten: Bei regelmäßiger Einnahme (≥ 2 Tbl/Woche) sank das Risiko für ein Kolorektalkarzinom auf 0,79 (RR); bei höherer Aspirindosis (> 14 Tbl/Woche) sank es auf 0,3 (RR). Eine signifikante Risikoreduktion war erst bei einer Anwendung von mindestens 6–10 Jahren gegeben. Der positive Effekt verlor sich innerhalb von 4 Jahren nach Absetzen von Aspirin [15].

Die Nurses-Health-Study-Kohorte wurde verwendet, um Rückschlüsse auf die Rate kolorektaler Karzinome von 1984–1992 zu ziehen. Das Risiko, ein Kolorektalkarzinom zu entwickeln, sank erst nach 20-jähriger regelmäßiger Anwendung (≥ 2 Tbl/Woche; RR: 0,56) signifikant [16]. Eine Analyse der gleichen Kohorte 10 Jahre später zeigte ähnliche Ergebnisse: Der protektive Effekt stellte sich erst nach > 10-jähriger Aspirineinnahme ein (RR: 0,77) [17]. In der gleichen Kohorte wurde auch die Adenominzidenz untersucht: Es fand sich eine inverse Korrelation zwischen Aspirindosis und Adenominzidenz mit der höchsten Risikoreduktion bei Einnahme von > 14 Tbl/Woche (RR: 0,49). Der Zeitfaktor spielte keine Rolle [18]. Der Effekt war in allen Studien dosisabhängig.

Eine Studie, die beide Kohorten vereinte, um den Effekt von Aspirin auf die Überlebensrate bei Darmkrebspatienten zu untersuchen, stellte fest, dass die Einnahme von Aspirin nach Diagnose die Anzahl der Darmkrebs-assoziierten Todesfälle senkt (HR: 0,71) [19]. Der Effekt war stärker, wenn der Primärtumor eine hohe Expression von COX-2 aufwies (HR: 0,39; 95%-CI: 0,20–0,76). Bei schwacher oder nicht vorhandener COX-2-Expression war kein protektiver Effekt von Aspirin zu beobachten. Diese Assoziation zwischen COX-2-Expression und Aspirinwirkung konnte in einer anderen Studie aus den Niederlanden nicht gezeigt werden [12].

In den vorher erwähnten Kohorten wurde auch der Mutationsstatus der Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI3K) erhoben [20]. Mutationen in der katalytischen Untereinheit (PIK3CA) finden sich bei etwa 15–20 % aller kolorektalen Karzinome [21]. War PIK3CA mutiert, stieg die Überlebensrate bei Aspirineinnahme (HR für tumorassoziierten Todesfall: 0,18; 95%-CI: 0,06–0,61; $p < 0,001$). Keine solche Assoziation wurde bei wt-PIK3CA gefunden [20]. In der niederländischen Studie zeigte sich keine positive Assoziation zwischen PIK3CA-Mu-

Tabelle 1: Randomisierte, placebokontrollierte Studien bzw. Metaanalysen zur Prävention von Kolorektalkarzinomen mit Aspirin oder Celecoxib

Studie, Trivialname [Ref.]	Jahr	Dosis (Zeitdauer)	Ergebnis (95%-CI)	Primärer Endpunkt
Cook et al. Women's Health Study [6]	2005	100 mg Aspirin jeden 2. Tag (10,1 Jahre)	RR: 0,97 (0,77–1,24) p = 0,83	KRK
Rothwell et al. (Metaanalyse von 5 Studien) [7]	2012	> 75 mg Aspirin (6,5 Jahre)	HR: 0,64 (0,48–0,84) p = 0,001 HR: 0,54 (0,38–0,77) p = 0,0007 HR: 0,26 (0,11–0,57) p = 0,0008	Tumor mit Metastasen Adenokarzinom allgemein (inkl. KRK) KRK mit Metastasen
Algra et al. (Metaanalyse von 6 Studien) [25]	2012	> 75 mg Aspirin (20 Jahre)	OR: 0,58 (0,44–0,78) p < 0,0002	KRK mit Todesfolge
Benamouzig et al. APACC [26]	2003	160/300 mg Aspirin (1 Jahr)	RR: 0,73 (0,52–1,04) p = 0,08	A
Benamouzig et al. APACC [27]	2012	160/300 mg Aspirin (4 Jahre)	RR: 0,95 (0,75–1,21) N.S.	A
Baron et al. AFPPS [28]	2003	81 mg Aspirin (> 1 Jahr) 325 mg Aspirin (>1 Jahr)	RR: 0,81 (0,69–0,96) RR: 0,96 (0,81–1,13)	A A
Grau et al. AFPPS [29]	2009	81 mg Aspirin (3 Jahre) ~ 4 Jahre Nachbeobachtung	RR: 0,62 (0,39–0,98) p < 0,03	A
Logan et al. ukCAP [30]	2008	300 mg Aspirin (3 Jahre)	RR: 0,79 (0,63–0,99) p = 0,043	A
Sandler et al. CAPS [31]	2003	325 mg Aspirin (~ 1 Jahr)	RR: 0,65 (0,46–0,91) p = 0,004	A (bei früherem KRK)
Burn et al. CAPP2 [35]	2008	600 mg Aspirin (~ 2¼ Jahre)	RR: 1,0 (0,7–1,4) N.S.	A oder KRK bei Lynch-Syndrom-Patienten
Burn et al. CAPP2 [36]	2011	600 mg Aspirin (~ 2 Jahre) ~ 4,5 Jahre Nachbeobachtung	HR: 0,41 (0,19–0,86) p = 0,02	KRK bei Lynch-Syndrom-Patienten
Burn et al. CAPP1 [43]	2011	600 mg Aspirin (~ 1,5 Jahre)	RR: 0,77 (0,54–1,10) p = 0,16	Polypenanzahl bei FAP-Patienten
Arber et al. PreSAP [60]	2006	400 mg Celecoxib (3 Jahre)	RR: 0,64 (0,56–0,75) p < 0,001	A
Arber et al. PreSAP [61]	2011	400 mg Celecoxib (3 Jahre) 2 Jahre Nachbeobachtung	RR: 0,75 (0,65–0,86) p < 0,001	A
Bertagnolli et al. APC [62]	2006	400 mg Celecoxib (3,1 Jahre) 800 mg Celecoxib (3,1 Jahre)	RR: 0,67 (0,59–0,77) p < 0,001 RR: 0,55 (0,48–0,64) p < 0,001	A A
Bertagnolli et al. APC [63]	2009	400 mg Celecoxib (3,1 Jahre) 2 Jahre Nachbeobachtung 800 mg Celecoxib (3,1 Jahre) 2 Jahre Nachbeobachtung	RR: 0,71 (0,62–0,80) p < 0,0001 RR: 0,62 (0,54–0,71) p < 0,0001	A A

AFPPS: „Aspirin/Folate Polyp Prevention Study“; APACC: „Association pour la Prévention par l'Aspirine du Cancer Colorectal“; APC: „Adenoma Prevention with Celecoxib“; CAPP1: „Concerted Action Polyposis Prevention 1“; CAPP2: „Colorectal Adenoma/Carcinoma Prevention Programme 2“; CAPS: „Colorectal Adenoma Prevention Study“; PreSAP: „Prevention of Colorectal Sporadic Adenomatous Polyps“; ukCAP: „United Kingdom Colorectal Adenoma Prevention“; A: Adenom; FAP: familiäre adenomatöse Polyposis; HR: Hazard-Ratio/Risikoquotient; KRK: Kolorektalkarzinom; N.S.: nicht signifikant; OR: Odds-Ratio; RR: relatives Risiko

Tabelle 2: Fall-Kontroll-Studien und Metaanalysen zur Prävention von Kolorektalkarzinomen mit Aspirin

Studie, Trivialname [Ref.]	Jahr	Aspirin (Zeit)	Ergebnisse (95%-CI)	Endpunkt
Thun et al. [13]	1991	> 16 Tbl/Monat	RR: 0,6 (0,4–0,9) p < 0,01	KRK mit Todesfolge
Giovannucci et al. Male Health Professionals [14]	1994	≥ 2 Tbl/Woche	RR: 0,68 (0,52–0,92) p = 0,008	KRK
			RR: 0,51 (0,32–0,84) p = 0,007	Fortgeschrittenes KRK oder KRK mit Todesfolge
Chan et al. Male Health Professionals follow-up [15]	2008	≥ 2 Tbl/Woche (6–10 Jahre)	RR: 0,79 (0,69–0,90) P _{trend} = 0,008*	KRK
		325 mg > 14 Tbl/Woche	RR: 0,3 (0,11–0,81) P _{trend} = 0,004*	KRK
Giovannucci et al. Nurses' Health Study [16]	1995	≥ 2 Tbl/Woche (20 Jahre)	RR: 0,56 (0,36–0,90) P _{trend} = 0,008*	KRK
Chan et al. Nurses' Health Study Follow-Up [17]	2005	325 mg ≥ 2 Tbl/Woche (10 Jahre)	RR: 0,77 (0,67–0,88) P _{trend} < 0,001*	KRK
Chan et al. Nurses' Health Study Follow-Up [18]	2004	> 14 Tbl/Woche	RR: 0,49 (0,36–0,65) P _{trend} < 0,001*	A
Chan et al. Male Health Professionals + Nurses' Health Study [19]	2009	325 mg ≥ 2x/Woche Aspirineinnahme nach KRK-Diagnose	HR: 0,71 (0,53–0,95) log-rank p = 0,02	KRK mit Todesfolge
Din et al. SOCCS-Studie [23]	2010	75 mg > 4x/Woche	OR: 0,78 (0,65–0,92) p < 0,004	KRK
Ye et al. (Metaanalyse von 12 Studien) [24]	2013	75 mg/Tag	RR: 0,90 (0,86–0,94)	KRK
		325 mg/Tag	RR: 0,80 (0,74–0,88)	
		650 mg/Tag	RR: 0,74 (0,65–0,83)	
Algra et al. (Metaanalyse von 17 Studien) [25]	2012	Maximale Dosis in jeder Studie (20 Jahre)	OR: 0,62 (0,58–0,67) p < 0,0001	KRK

SOCCS: „Study of Colorectal Cancer in Scotland“; A: Adenom; HR: Hazard-Ratio/Risikoquotient; KRK: Kolorektalkarzinom; OR: Odds-Ratio; RR: relatives Risiko; Tbl: Tabletten

* P_{trend} = in den p-Wert fließt auch RR bei geringerer/kürzerer Einnahme ein

tation und Überlebensrate. Hingegen schien wt-PIK3CA bei Anwendern von Aspirin protektiv zu sein (RR: 0,55; 95%-CI: 0,40–0,75; p < 0,001) [12].

Eine Studie, die den Zusammenhang zwischen BRAF-Mutation und Aspirinwirkung auf kolorektale Tumoren erforschte, nahm auch die Nurses' Health Study und die Health Professionals Study als Grundlage [22]. Bei regulärer Aspirineinnahme sank das Risiko, an BRAF-wt-Tumoren zu erkranken. Kein Einfluss wurde auf BRAF-mutierte Tumoren gefunden. Die Autoren schließen daraus, dass BRAF-mutierte Tumoren schlechter auf Aspirin ansprechen.

Die schottische Kohortenstudie SOCCS („Study of Colorectal Cancer in Scotland“) war die erste, die von einem protektiven Effekt von niedrig dosiertem Aspirin auf das Darmkrebsrisiko berichtete [23]. 75 mg Aspirin (> 4x/Woche) reduzierten das Krebsrisiko (Odds-Ratio [OR]: 0,78). Die geringe Dosis erzielte keine Wirkung auf die Überlebensrate.

In einer Metaanalyse von 12 Kohortenstudien mit 18.750 Teilnehmern wurde der Zusammenhang zwischen Dosis, Behand-

lungsdauer und Risiko für kolorektale Karzinome bei Aspirineinnahme untersucht [24]. Das Risiko, an Darmkrebs zu erkranken, reduzierte sich, wobei eine höhere Dosis einen stärkeren Effekt aufwies (75 mg, RR: 0,90; 325 mg, RR: 0,80; 650 mg, RR: 0,74). Eine tägliche Einnahme reduzierte das Risiko um 18 %, wobei eine häufigere Einnahme das Risiko nicht weiter senkte. Eine langjährige Einnahme zeigte sich ebenso protektiv (10 Jahre, RR: 0,82).

Eine Publikation aus dem Jahr 2012 verglich den Langzeiteffekt von Aspirin auf die Krebsinzidenz und die Entstehung von Metastasen in Beobachtungsstudien und in randomisierten Interventionsstudien [25]. Interessanterweise wurden ähnliche Resultate gefunden. Die Ergebnisse von 17 Fall-Kontroll-Studien ergaben eine Reduktion des Risikos, ein Kolorektalkarzinom zu entwickeln, bei regulärer Aspirineinnahme von 0,62 (OR), verglichen zu Daten aus 6 randomisierten Studien von 0,58 (OR), an einem Kolorektalkarzinom zu sterben. Bei metastasierenden kolorektalen Tumoren war ein ähnlicher Effekt in beiden Studienpopulationen zu beobachten. Zusammenfassend kann man mit hoher Wahrscheinlichkeit annehmen, dass eine protektive Wirkung von Aspirin bei Langzeit-

Tabelle 3: Extraintestinale Tumoren bei Lynch-Syndrom

Tumorlokalisation	Prävalenz [%]
Endometrium ²	20–60
Ovarien ¹	6–13
Nieren und Urothel ¹	2–9
Magen ¹	1–7
Dünndarm ¹	2–5
Gehirn ¹	3
Pankreas ¹	< 2
Gallengänge ¹	< 2
*Prostata ¹	4–30
*Brust ¹	5–14

¹[32]; ²[74]
 * Allgemein sehr häufig in der Population

Tabelle 4:

[Link zur Originaltabelle](#) ↗

Tabelle 5:

[Link zur Originaltabelle](#) ↗

einnahme auf die Entstehung und Metastasierung von Kolorektalkarzinomen gegeben ist.

Aspirin und Prävention von kolorektalen Adenomen

Patienten nach endoskopischer Polypektomie erhielten täglich entweder 160 bzw. 300 mg Aspirin oder Placebo für 4 Jahre (APACC- [„Association pour la Prévention par l’Aspirine du

Cancer Colorectal“-] Studie). Mittels Koloskopie nach einem Jahr wurde festgestellt, dass Aspirin das Risiko, ein neuerliches Adenom zu bekommen, im Vergleich zu Placebo senkte (RR: 0,73), wobei der Effekt auf größere Adenome stärker war (Tab. 1) [26]. Dieser Unterschied war mit 41 % Adenomdetektionsrate in der Placebogruppe und mit 40 % im Aspirinarm nach 4 Jahren nicht mehr vorhanden [27]. In der Aspirin/Folate Polyp Prevention Study (AFPPS) wurde der Effekt von 81 oder 325 mg Aspirin oder Placebo für 3 Jahre untersucht. Eine Nachfolgekoloskopie wurde nach mindestens einem Jahr durchgeführt. In der Placebogruppe bekamen 47 % der Patienten ein oder mehr Adenome verglichen zu 38 % (RR: 0,81) und 45 % (RR: 0,96) in der niedrig bzw. hoch dosierten Aspiringruppe, wobei auch hier wieder der Effekt auf fortgeschrittene Adenome größer war [28]. Eine Folgestudie 4 Jahre nach Ende der Studienbehandlungszeit zeigte einen nachhaltigen Effekt der niedrigen Aspirindosis (RR: 0,62) [29].

Eine ähnliche Studie, die Aspirin (300 mg/Tag) und Folsäure (0,5 mg/Tag) zur sekundären Prävention untersuchte, war die ukCAP-Studie [30]. Mittels Koloskopie nach 3 Jahren wurde bei 23 % der Patienten in der Aspiringruppe ein Adenom festgestellt, ebenso bei 29 % in der Placebogruppe (RR: 0,79) mit wiederum größerem Effekt auf fortgeschrittene Adenome. Folsäure zeigte keinen protektiven Effekt. Der Effekt von 325 mg Aspirin/Tag bei Patienten mit früherem Kolorektalkarzinom wurde in der Colorectal Adenoma Prevention Study (CAPS) untersucht. Aspirin zeigte eine positive Wirkung mit 17 % Adenomdetektionsrate verglichen zu 27 % in der Placebogruppe laut Koloskopie nach ~ 1 Jahr (RR: 0,65). Die durchschnittliche Anzahl an Adenomen im Aspirinarm war signifikant geringer, der Zeitraum bis zur Detektion des Adenoms signifikant länger [31]. Zusammenfassend zeigen diese Studien eine kurzfristige protektive Wirkung von Aspirin auf das Wiederauftreten eines Adenoms und vor allem auf die Größenreduktion der Adenome, wobei niedrigere Konzentrationen eine höhere Effektivität zeigen. Bei längerer Studiendauer sind die Ergebnisse hingegen kontrovers.

Aspirin und Lynch-Syndrom

Das Lynch-Syndrom, früher bekannt als hereditäres nichtpolyposäres kolorektales Karzinom („hereditary non-polyposis colorectal cancer“ [HNPCC]), ist durch eine Keimbahnmutation eines der DNS-Reparaturgene („mismatch repair genes“ [MMR]: MSH2, MLH1, MSH6, PMS2) gekennzeichnet. Das Fehlen von Reparaturmechanismen führt vor allem in kurzen repetitiven DNA-Sequenzen, so genannten Mikrosatelliten, zu Mutationen und schlussendlich zur Tumorentstehung. 2–3 % aller kolorektalen Tumoren sind auf das Lynch-Syndrom zurückzuführen, wobei die Identifikation der Mutationsträger aufgrund des nicht eindeutigen Phänotyps erschwert ist [32, 33]. Die Wahrscheinlichkeit, als Mutationsträger ein Kolorektalkarzinom zu entwickeln, liegt bei 80 %. Die Krankheit ist durch eine teils frühe Entwicklung von oft synchron bzw. metachron entstehenden Tumoren charakterisiert. Besonders flache, rechtskolonische Läsionen oder niedrig differenzierte muzinöse Polypen sind typisch. Extrakolonisch sind das Endometrium und der Urogenitaltrakt weitere Tumorprädispositionsstellen (Tab. 3) [34]. Zur Identifizierung von potenziellen Lynch-Syndrom-Mutationsträgern wurden die revidierten Bethesda-Kriterien (Tab. 4), zur Identifizierung von Lynch-

Syndrom-Risikofamilien die Amsterdam-II-Kriterien (Tab. 5) eingeführt. Die Diagnose von Lynch-Syndrom wird im Prinzip von Pathologen durchgeführt und inkludiert die Testung des Tumors auf Mikrosatelliteninstabilität und den Verlust von MMR-Genen. Bei positivem Ergebnis im Tumor erfolgt die Sequenzierung des defekt exprimierten MMR-Gens aus EDTA-Blut an Instituten für Humangenetik (Abb. 1). Diese Tests werden in den USA auch kommerziell angeboten. Eine humangenetische Beratung ist im Vorfeld für Betroffene und Familienangehörige von entscheidender Bedeutung und gesetzlich vorgesehen. Es gibt immer wieder Patienten, die eine derart schwerwiegende Diagnose nicht wissen wollen.

Die CAPP2- („Colorectal Adenoma/Carcinoma Prevention Programme 2“-) -Studie war die erste randomisierte, placebokontrollierte Studie, die den Effekt von 600 mg Aspirin und/oder 30 g schwer verdaulicher Stärke (Faserstoffe) bei Lynch-Syndrom-Mutationsträgern untersuchte. Nach einer durchschnittlichen 2½-jährigen Behandlungsdauer konnten die Studienautoren weder für Aspirin noch für Faserstoffe oder für die Kombination von beidem von einem protektiven Effekt auf die Entwicklung einer intestinalen Neoplasie berichten [35]. Eine Nachbeobachtung wies auf einen möglichen protektiven Effekt von Aspirin auf die Krebsentstehung nach ca. 7 Jahren hin (Per-Protokoll-Analyse, HR: 0,41) [36]. Basierend auf der protektiven Wirkung von 5-Aminosalicylsäure (Mesalazin) bei Colitis ulcerosa [37], der Verbesserung der DNS-Replikationsgenauigkeit *in vitro* [38] und bei einem Mausmodell für Lynch-Syndrom [39] hat unsere Gruppe vor Kurzem von der Europäischen Union eine Forschungsfinanzierung (TRANSCAN) für eine multinationale Studie erhalten, um die Wirkung von Mesalazin bei Lynch-Syndrom-Mutationsträgern zu untersuchen (MesaCAPP) [40].

■ NSAR und familiäre adenomatöse Polyposis coli (FAP)

Keimbahnmutationen im APC-Gen sind die Auslöser von FAP, einer weiteren vererbaren Form von Darmkrebs (1 % aller Darmkrebsfälle). Der Verlust von APC führt vor allem im Kolorektum zur Entstehung von hunderten bis tausenden Polypen, die unbehandelt unweigerlich zur Entwicklung von Karzinomen führen. Extrakolonische Manifestationen wie Duodenaladenomatosen, die 90 % der FAP-Patienten aufweisen, Desmoide, Osteome, Korpusdrüsenzysten des Magens oder CHRPE (kongenitale Hypertrophie des retinalen Pigmentepithels) sind weitere Aspekte bei FAP (Tab. 6) [41, 42]. Aufgrund der fast 100%igen Inzidenz von Darmkrebs bei Mutationsträgern eignet sich diese Kohorte bestens für chemopräventive Studien.

In der CAPP1- („Concerted Action Polyposis Prevention 1“-) Studie, der größten FAP-Studie überhaupt, wurde der Einfluss von 600 mg Aspirin und/oder 30 g schwer verdaulicher Stärke

Tabelle 6: Extraintestinale Manifestationen bei FAP

Erkrankung	Prävalenz [%]
Duodenale Polypen ¹	90–100
Drüsenkörperzysten ²	90
Periampulläre Polypen ²	90
CHRPE ¹	60
Epidermoidzysten ³	50
Osteome ¹	20
Desmoide ^{1,2}	8–20
Adenome der Nebennieren ¹	7–13
Zahnanomalien ¹	17
Hepatoblastome ¹	1–2 (♂)
Schilddrüsenkrebs ¹	1–2 (♀)
Medulloblastoma ¹	1–2
Pankreaskarzinom ¹	1

¹[41]; ²[42]; ³[73]

CHRPE: „congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium“ (kongenitale Hypertrophie des retinalen Pigmentepithels)

für mindestens ein Jahr bei 200 FAP-Mutationsträgern untersucht. Keine der beiden Substanzen konnte die Anzahl der Polypen im Rektum und Sigmoid signifikant verringern, obwohl eine Größenreduktion des größten Polypen im Aspirinarm festgestellt werden konnte [43]. In einer japanischen FAP-Kohorte konnte ein ähnlicher Effekt auf die Polypengröße nach Behandlung mit 100 mg Aspirin nach 6–10 Monaten festgestellt werden, aber wiederum keine Wirkung auf die Reduktion der Polypenzahl [44].

■ Sulindac

Eines der am besten untersuchten NSAR in der Prävention von Darmkrebs bei FAP ist Sulindac, ein nichtselektiver COX-Inhibitor. Schon 1991 wurde die erste placebokontrollierte Studie bei FAP-Patienten durchgeführt. Eine Behandlung mit 300 mg Sulindac/Tag über 4 Monate führte zur kompletten Polypenregression bei 6 von 9 Patienten – ein Effekt, der in der Placebogruppe nicht zu beobachten war [45]. Drei

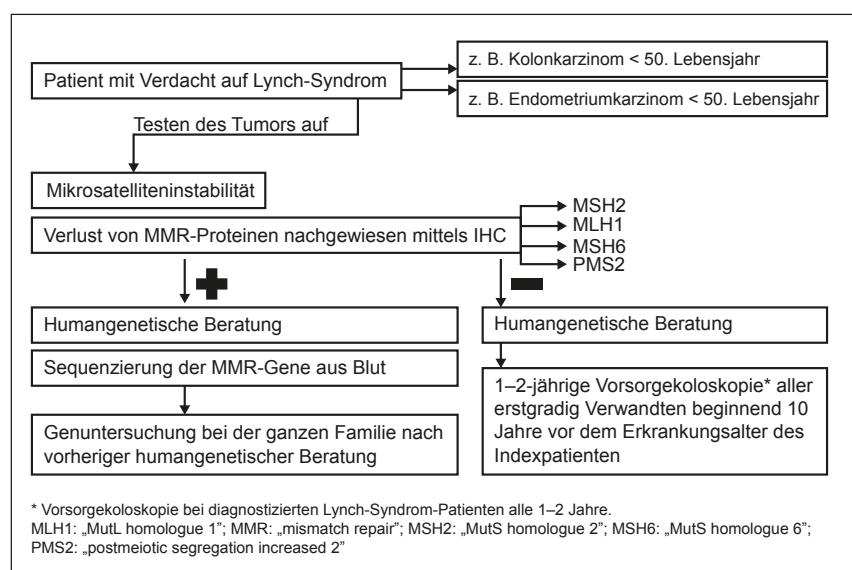


Abbildung 1: Diagnosealgorithmus bei Lynch-Syndrom

weitere klinische Studien zeigten ähnliche Resultate: Eine placebokontrollierte Studie mit 22 FAP-Patienten zeigte sowohl eine Reduktion der Polypenanzahl (44 %) als auch des Polypendurchmessers (35 %) bei einer Einnahme von 150 mg Sulindac 2× täglich für 9 Monate. Drei Monate nach der Behandlung waren zwar einige Polypen wieder gewachsen, aber weniger als zu Studienbeginn [46]. Eine ähnliche Studie mit kolektomierten FAP-Patienten zeigte eine Polypenreduktion im Rektum und einen Trend im Duodenum [47]. Eine weitere Studie beobachtete eine Polypenregression im Rektum nach einer Zeitspanne von nur 60 Tagen mit 200 mg Sulindac/Tag [48]. Ebenso führte eine niedrig dosierte, lokale Applikation von Sulindac zum kompletten Verschwinden aller rektalen Polypen bei 13 von 15 Patienten [49, 50]. Das primäre Entstehen von Kolonadenomen bei 41 Kindern mit FAP konnte durch Sulindac nicht verhindert werden [51].

Weniger gut untersucht sind die Langzeiteffekte bei Einnahme von Sulindac. Ein signifikanter Rückgang der Polypenanzahl bei FAP-Patienten konnte sowohl nach 12 Monaten als auch nach durchschnittlich 5 Jahren beobachtet werden [52]. Eine retrospektive Langzeitstudie bei Patienten mit ileorektaler Anastomose zeigte nach 6 Monaten einen signifikanten Effekt, der nach 4 Jahren nicht mehr vorhanden war [53]. In diesem Zusammenhang sei erwähnt, dass die Langzeit-Compliance in der Chemoprävention ein generelles Problem darstellt, besonders wenn es sich um nebenwirkungsreiche Substanzen handelt.

Mittels Chromoendoskopie konnte ein Rückgang der gestielten Polypen bei der Behandlung mit Sulindac beobachtet werden. Diese morphologischen Veränderungen von gestielten zu flachen Läsionen wurden auch von anderen beschrieben [53, 54]. Solche flachen Läsionen könnten sich zu einem Kolorektalkarzinom entwickeln, wenn sie nicht detektiert werden. Langzeitstudien, die die Entstehung von Kolorektalkarzinomen bei FAP-Patienten untersuchen, sind derzeit nicht vorhanden. Sulindac ist in vielen Ländern, so auch Österreich, nicht zugelassen und deswegen von untergeordneter klinischer Bedeutung.

■ Selektive COX-2-Hemmer – Celecoxib

Im Vergleich zu Sulindac, Aspirin oder anderen NSAR haben spezifische COX-2-Inhibitoren weniger gastrointestinale Nebenwirkungen. In einer randomisierten, placebokontrollierten Studie wurde der Effekt von 100 oder 400 mg Celecoxib/bid. für 6 Monate bei 77 FAP-Patienten untersucht. Der Effekt von Celecoxib war dosisabhängig, wobei nur mit der hohen Dosis eine signifikante Reduktion der durchschnittlichen Polypenanzahl und Tumorlast erreicht werden konnte [55]. Eine ähnliche Studie zeigte einen Rückgang der Polypen im Duodenum bei einer Einnahme von 400 mg Celecoxib/bid. für 6 Monate [56]. Insgesamt sind die Chemopräventionsstudien mit Celecoxib bei FAP und Duodenaladenomatose jedoch enttäuschend. Weitere Studien mit höheren Dosen von COX-2-Inhibitoren sind aber durch die potenzielle Gefahr der kardiovaskulären Toxizität limitiert.

Eine Dosis-Eskalations-Studie bei 18 Kindern mit FAP fand eine dosisabhängige Reduktion der kolorektalen Adenome

nach 3 Monaten, wobei wiederum nur die hohe Dosis (16 mg/kg/Tag) eine signifikante Reduktion der Tumoren von 44 % bewirkte [57]. Wenn dies auch vielversprechend scheint, so sind weitere Studien erforderlich, um die Sicherheit einer langfristigen Anwendung von COX-2-Hemmern bei Kindern zu gewährleisten und eine prophylaktische Proktokolektomie hinauszuzögern. Eine Behandlung von FAP-Patienten mit 150–200 mg Tiracoxib, einem spezifischen COX-2-Inhibitor, zeigte keinen Effekt – ein Hinweis darauf, dass die Dosis einen entscheidenden Faktor darstellt [58].

Es gibt nur wenige Studien, die den Effekt einer Kombinationstherapie bei Patienten mit vererbten Krebsformen untersuchten. Neben den schon erwähnten CAPP-Studien gab es eine weitere Studie, die die Wirkung von 400 mg Celecoxib 2× täglich (+ Placebo) oder eine Kombination von Celecoxib mit 1000–2000 mg Ursodeoxycholsäure für 6 Monate auf die duodenale Polypendichte untersuchte. Celecoxib, wie schon mehrfach gezeigt, reduzierte die Polypendichte signifikant; die Kombinationstherapie erhöhte die Dichte [59].

Die Chemoprävention von Adenomen bei FAP ist möglich. Es gibt aber derzeit keine generelle Empfehlung aufgrund des hohen Potenzials an Nebenwirkungen, besonders jene kardiovaskulärer Natur. Unklar ist auch der optimale Zeitpunkt des Therapiebeginns, ebenso Dosierung und Dauer der Medikation mit Celecoxib. Durch den Mangel an klinischen Studien ist auch die Wirkung auf die Krebsprävention nicht eindeutig geklärt. Die Chemoprävention kann die operative Therapie bei FAP derzeit nicht ersetzen und auch die kolonoskopisch-gastroskopische Überwachung nicht patientenfreundlicher (längere Intervalle) gestalten. Eine komplementäre Chemoprävention mit Celecoxib bei attenuierter FAP (Patienten mit abgeschwächtem Phänotyp, alternativen Mutationen und geringerem Krebsrisiko) wird nicht selten durchgeführt. Bei gutem Ansprechen kann in manchen Fällen eine Proktokolektomie vermieden werden.

COX-2-Hemmer wurden nicht nur zur Prävention bei FAP-Patienten, sondern auch zur Prävention von neuerlich auftretenden sporadischen Adenomen in 3 großen randomisierten Studien untersucht (Tab. 1). In der PreSAP- („Prevention of Colorectal Sporadic Adenomatous Polyps“-) Studie wurde die Behandlung mit 400 mg/Tag Celecoxib bei polypektomierten Patienten getestet [60]. Die kumulative Adenomdetektionsrate nach 3 Jahren belief sich auf 34 % bei der behandelten Gruppe verglichen zu 49 % im Placeboarm (RR: 0,64). Ebenso war die Anzahl der fortgeschrittenen Adenome signifikant erniedrigt. In einer Folgeanalyse 2 Jahre nach dem Absetzen von Celecoxib zeigte sich immer noch eine positive Wirkung auf die Adenomrate mit 51 % bei der behandelten Gruppe verglichen zu 58 % bei Placebo ($p < 0,001$) [61]. Wenn man aber nur die Daten des 5. Jahres betrachtet, zeigt sich ein signifikanter Anstieg an (fortgeschrittenen) Adenomen bei Celecoxib (27 %) im Vergleich zu Placebo (16 %; $p < 0,0001$). Die Autoren spekulieren, dass die Beendigung der COX-2-Hemmung nach der Medikamentenabsetzung eine der Ursachen sein könnte. Außerdem traten mehr kardiologische und vaskuläre Vorfälle sowie Nierenerkrankungen bei der Celecoxibgruppe in der 5-Jahres-Analyse auf. Die APC- („Adenoma Prevention with Celecoxib“-) Studie untersuchte

den Effekt von 200 bzw. 400 mg Celecoxib/bid. Die erste Veröffentlichung der Studie zeigte einen protektiven Effekt für beide Konzentrationen mit 61 % Adenomrate in der Placebogruppe, 43 % in der niedrig dosierten Gruppe und 38 % in der hoch dosierten Gruppe ($p < 0,001$) [62]. Die geplante Medikationsdauer von 5 Jahren wurde frühzeitig beendet, da das Risiko für Herz- oder Gefäßkomplikationen zu hoch war, und resultierte in einer durchschnittlichen Behandlungszeit von 3,1 Jahren. Die kumulative Adominzidenz nach 5 Jahren betrug bei der Placebogruppe 68 % und konnte mit Celecoxib auf 59 % bzw. 60 % gesenkt werden ($p < 0,001$) [63]. In einer weiteren Studie, die das Wiederauftreten von Adenomen bei Kombinationstherapie von Celecoxib und Selenium untersuchte, wurde der Celecoxibarm frühzeitig abgebrochen [64]. Zur gleichen Zeit (2004) wurde Rofecoxib, ebenso ein selektiver COX-Inhibitor, aufgrund schwerer kardiovaskulärer Nebenwirkungen vom Markt genommen [65].

Die Verwendung von 400 mg Celecoxib/bid. zur Behandlung von refraktären, metastasierenden gastrointestinalen Tumoren in Kombination mit 250 mg/Tag Gefitinib, einem EGFR („epidermal growth factor receptor“-) Tyrosinkinaseinhibitor, wurde in einer Open-label-Studie auf Verträglichkeit und Medikamentensicherheit getestet [66]. Zwölf Patienten hatten ein stabiles Krankheitsbild, 18 Patienten eine fortschreitende Erkrankung. Aufgrund von Nebenwirkungen gab es hierbei keine Todesfälle, aber bei 5 Patienten wurde eine Dosisreduktion von Celecoxib durchgeführt. Zusammenfassend ist zu erwähnen, dass Celecoxib zur Therapie von polypektomierten Patienten nicht empfohlen wird.

■ Schlussfolgerungen

In den letzten 4 Jahrzehnten wurden zahlreiche randomisierte Studien und Fall-Kontroll-Studien durchgeführt, die die Wirkung von Aspirin auf die Kolonkarzinogenese untersuchten. Aspirin scheint einen Effekt bei sporadischen Tumoren zu haben, eindeutige Schlüsse bei familiären Formen des Kolonkarzinoms sind aber nicht möglich. Verschiedene Faktoren können für die Diskrepanz in den Ergebnissen verantwortlich sein: unterschiedliche Studiendesigns und Patientenselektionen in randomisierten Studien vs. Beobachtungsstudien, Abweichungen bei der Einhaltung der Studienmedikation, geschlechtsspezifische Unterschiede, unterschiedliche Dosierungen, Behandlungszeiten und Beobachtungszeiträume.

Ein gutes Beispiel dafür, dass der Beobachtungszeitraum eine wichtige Rolle spielt, ist die CAPP2-Studie, in der Aspirin erst in der Nachfolgeanalyse einen protektiven Effekt auf das Kolorektalkarzinomrisiko bei Lynch-Syndrom-Patienten zeigte [35, 67]. In zukünftigen Studien sollten Nachfolgeanalysen in das Protokoll miteinbezogen werden, um mehr Daten zu Langzeiteffekten zu erhalten. Ein weiterer Faktor ist die Heterogenität der Patientenpopulation. Tumoren mit Mutationen in BRAF [22] und PI3KCA [12, 20] können auf Aspirin unterschiedlich ansprechen. Molekularbiologische Analysen (Mutations- und Methylierungsstatus einzelner tumorassoziierter Gene) können substanziell zum Verständnis der Tumorgenese und folglich der Wirkungsmechanismen einzelner Medikamente beitragen und Hinweise dazu liefern, wieso manche Patienten besser ansprechen als andere, um den Weg zur personalisierten Therapie

zu ebnet. Eine prospektive Studie des National Cancer Centres in Singapur rekrutiert derzeit Patienten mit Duke-B- und -C-Kolonkarzinomen für eine adjuvante Aspirintherapie und will unter anderem den PIK3CA-Status erheben sowie Rückschlüsse auf die Überlebensrate ziehen (ASCOLT [68]). Eine weitere Studie mit lymphknotenpositiven Kolonkarzinompatienten und adjuvanter Therapie mit Celecoxib (zu FOLFOX) hat dasselbe Ziel (CALGB_80702 [69]).

Bei der Behandlung mit NSAR muss der Nutzen gegen die Risiken für den einzelnen Patienten abgewogen werden. Zum jetzigen Standpunkt wird nicht empfohlen, Aspirin oder andere NSAR als präventives Medikament in breiter Masse einzusetzen, obwohl eine Diskussion darüber für Hochrisikopatienten wie Personen mit fortgeschrittenen Adenomen besteht. Für die Aspirindosis, die den besten protektiven Effekt erzielt, gibt es derzeit noch keine klare Richtlinie, ebenso nicht für die Einnahmedauer. Hingegen sind Experten einer Meinung, dass die derzeitigen Therapiemöglichkeiten die Koloskopie nicht ersetzen können [28, 30, 31]. Das Risiko schwerer (gastrointestinaler) Blutungen und Hirnblutungen ist schlicht zu hoch [5, 70]. Generell sollten NSAR nicht für Patienten mit vorangegangenen hämorrhagischem Schlaganfall als Langzeittherapie eingesetzt werden. Inwieweit Mesalazin, Kombinationstherapien oder neue COX-2-Hemmer ein besseres Nutzen-Risiko-Profil aufweisen, wird sich in zukünftigen Studien herausstellen.

■ Interessenkonflikt

CG hat eine Forschungskooperation mit Shire Pharmaceuticals und eine Forschungsunterstützung sowie Vortrags- und Beratungshonorare von Ferring, Giuliani, Tillotts und Dr. Falk Pharma erhalten.

ML: Kein Interessenkonflikt.

JKH: Kein Interessenkonflikt.

■ Relevanz für die Praxis und Fragen

In Österreich gibt es etwa 2000–8000 Träger einer Lynch-Syndrom-Mutation. Eine landesweite Untersuchung aller neuen Kolorektalkarzinome auf Mikrosatelliteninstabilität und der immunhistochemische Nachweis von Mismatch-Repair-Genen durch die jeweiligen Pathologen sollten die Identifikation dieser Genträger und der betroffenen Familien ermöglichen.

Zurzeit existiert keine weitreichende Empfehlung, NSAR als Präventionstherapie für das sporadische kolorektale Adenom oder Karzinom bei FAP- oder Lynch-Syndrom-assoziierten Tumoren zu verwenden.

Für FAP-Patienten wurde Celecoxib 1999 als adjuvante Therapie durch die FDA zugelassen, in Europa 2001 durch die EMA. 2011 wurde die Indikation von Pfizer aufgrund fehlender Postmarketing-Daten zurückgezogen. Bei attenuierter FAP kann Celecoxib die Proktokolektomie hinauszögern und manchmal sogar verhindern.

1. Welche der vererbaren Formen von Darmkrebs ist häufiger?
 - a) Lynch-Syndrom
 - b) Familiäre adenomatöse Polyposis
 - c) Beide sind gleich häufig
2. Welche(r) der unten genannten Patienten ist/sind potentielle(r) Lynch-Syndrom-Mutationsträger?
 - a) Patientin mit Kolorektalkarzinom im 43. Lebensjahr
 - b) Patientin mit Endometriumkarzinom im 56. Lebensjahr, die einen Bruder mit Kolorektalkarzinom im 49. Lebensjahr hat.
 - c) Patient mit Kolorektalkarzinom im 68. Lebensjahr, wobei sowohl die Mutter als auch der Bruder der Mutter jeweils an einem Endometrium- bzw. Kolorektalkarzinom nach dem 60. Lebensjahr verstorben waren.
 - d) Alle genannten Patienten
 - e) Keiner der genannten Patienten
3. Wie wird ein Verdacht auf Lynch-Syndrom verifiziert?
 - a) Histologisch anhand typischer Tumormorphologie
 - b) DNA-Sequenzierung von Mismatch-Repair-Genen aus EDTA-Blut
 - c) Immunhistochemische Färbung des Tumors auf Mismatch-Repair-Proteine
 - d) Genetische Analyse des Tumors auf Mikrosatelliteninstabilität
 - e) Kombination von b), c) und d)
 - f) Kombination von a) und c)

Lösung

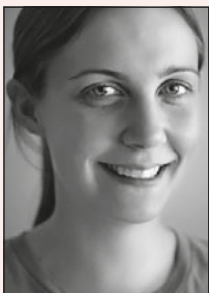
Literatur:

1. Rao P, Knaus EE. Evolution of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): cyclooxygenase (COX) inhibition and beyond. *J Pharm Sci* 2008; 11: 81s–110s.
2. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol* 1971; 231: 232–5.
3. Stolli C, De Simone V, Pallone F, et al. Mechanisms of action of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and mesalazine in the chemoprevention of colorectal cancer. *Int J Mol Sci* 2013; 14: 17972–85.
4. Jana NR. NSAIDs and apoptosis. *Cell Mol Life Sci* 2008; 65: 1295–301.
5. Sutcliffe P, Connock M, Gurung T, et al. Aspirin in primary prevention of cardiovascular disease and cancer: a systematic review of the balance of evidence from reviews of randomized trials. *PLoS One* 2013; 8: e81970.
6. Cook NR, Lee IM, Gaziano JM, et al. Low-dose aspirin in the primary prevention of cancer: the Women's Health Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294: 47–55.
7. Rothwell PM, Wilson M, Price JF, et al. Effect of daily aspirin on risk of cancer metastasis: a study of incident cancers during randomised controlled trials. *Lancet* 2012; 379: 1591–601.
8. Gasic GJ, Gasic TB, Stewart CC. Antimetastatic effects associated with platelet reduction. *Proc Natl Acad Sci USA* 1968; 61: 46–52.

9. Gasic GJ, Gasic TB, Galanti N, et al. Platelet-tumor-cell interactions in mice. The role of platelets in the spread of malignant disease. *Int J Cancer* 1973; 11: 704–18.
10. Bambace NM, Holmes CE. The platelet contribution to cancer progression. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 237–49.
11. Gay LJ, Felding-Habermann B. Contribution of platelets to tumour metastasis. *Nat Rev Cancer* 2011; 11: 123–34.
12. Reimers MS, Bastiaannet E, Langley RE, et al. Expression of HLA class I antigen, aspirin use, and survival after a diagnosis of colon cancer. *JAMA Intern Med* 2014; 174: 732–9.
13. Thun MJ, Namboodiri MM, Heath CW Jr. Aspirin use and reduced risk of fatal colon cancer. *N Engl J Med* 1991; 325: 1593–6.
14. Giovannucci E, Rimm EB, Stampfer MJ, et al. Aspirin use and the risk for colorectal cancer and adenoma in male health professionals. *Ann Intern Med* 1994; 121: 241–6.
15. Chan AT, Giovannucci EL, Meyerhardt JA, et al. Aspirin dose and duration of use and risk of colorectal cancer in men. *Gastroenterology* 2008; 134: 21–8.
16. Giovannucci E, Egan KM, Hunter DJ, et al. Aspirin and the risk of colorectal cancer in women. *N Engl J Med* 1995; 333: 609–14.
17. Chan AT, Giovannucci EL, Meyerhardt JA, et al. Long-term use of aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of colorectal cancer. *JAMA* 2005; 294: 914–23.

18. Chan AT, Giovannucci EL, Schernhammer ES, et al. A prospective study of aspirin use and the risk for colorectal adenoma. *Ann Intern Med* 2004; 140: 157–66.
19. Chan AT, Ogino S, Fuchs CS. Aspirin use and survival after diagnosis of colorectal cancer. *JAMA* 2009; 302: 649–58.
20. Liao X, Lochhead P, Nishihara R, et al. Aspirin use, tumor PIK3CA mutation, and colorectal-cancer survival. *New Engl J Med* 2012; 367: 1596–606.
21. Barault L, Veyrie N, Jooste V, et al. Mutations in the RAS-MAPK, PI3K (phosphatidylinositol-3-OH kinase) signaling network correlate with poor survival in a population-based series of colon cancers. *Int J Cancer* 2008; 122: 2255–9.
22. Nishihara R, Lochhead P, Kuchiba A, et al. Aspirin use and risk of colorectal cancer according to BRAF mutation status. *JAMA* 2013; 309: 2563–71.
23. Din FV, Theodoratou E, Farrington SM, et al. Effect of aspirin and NSAIDs on risk and survival from colorectal cancer. *Gut* 2010; 59: 1670–9.
24. Ye X, Fu J, Yang Y, et al. Dose-risk and duration-risk relationships between aspirin and colorectal cancer: a meta-analysis of published cohort studies. *PLoS One* 2013; 8: e57578.
25. Algra AM, Rothwell PM. Effects of regular aspirin on long-term cancer incidence and metastasis: a systematic comparison of evidence from observational studies versus randomised trials. *Lancet Oncol* 2012; 13: 518–27.
26. Benamouzig R, Deyra J, Martin A, et al. Daily soluble aspirin and prevention of colorectal adenoma recurrence: one-year results of the APACC trial. *Gastroenterology* 2003; 125: 328–36.
27. Benamouzig R, Uzzan B, Deyra J, et al. Prevention by daily soluble aspirin of colorectal adenoma recurrence: 4-year results of the APACC randomised trial. *Gut* 2012; 61: 255–61.
28. Baron JA, Cole BF, Sandler RS, et al. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas. *N Engl J Med* 2003; 348: 891–9.
29. Grau MV, Sandler RS, McKeown-Eyssen G, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use after 3 years of aspirin use and colorectal adenoma risk: observational follow-up of a randomized study. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 267–76.
30. Logan RF, Grainge MJ, Shepherd VC, et al. Aspirin and folic acid for the prevention of recurrent colorectal adenomas. *Gastroenterology* 2008; 134: 29–38.
31. Sandler RS, Halabi S, Baron JA, et al. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas in patients with previous colorectal cancer. *New Engl J Med* 2003; 348: 883–90.
32. Vasen HF, Blanco I, Aktan-Collan K, et al. Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): recommendations by a group of European experts. *Gut* 2013; 62: 812–23.
33. Mecklin JP. Frequency of hereditary colorectal carcinoma. *Gastroenterology* 1987; 93: 1021–5.
34. Lynch HT, Lanspa S, Smyrk T, et al. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndromes I & II). Genetics, pathology, natural history, and cancer control. Part I. *Cancer Genet Cytogenet* 1991; 53: 143–60.
35. Burn J, Bishop DT, Mecklin JP, et al. Effect of aspirin or resistant starch on colorectal neoplasia in the Lynch syndrome. *New Engl J Med* 2008; 359: 2567–78.
36. Burn J, Gerdes AM, Macrae F, et al. Long-term effect of aspirin on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial. *Lancet* 2011; 378: 2081–7.
37. Velayos FS, Terdiman JP, Walsh JM. Effect of 5-aminosalicylate use on colorectal cancer and dysplasia risk: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1345–53.
38. Gasche C, Goel A, Natarajan L, et al. Mesalazine improves replication fidelity in cultured colorectal cells. *Cancer Res* 2005; 65: 3993–7.
39. Kortüm B, Campregher C, Lang M, et al. Mesalazine and thymoquinone attenuate intestinal tumour development in Msh2loxP/loxP Villin-Cre mice. *Gut* 2014 [Epub ahead of print].
40. Gasche C, Möslein G, Vasen HF, et al. Mesalazine for Colorectal Cancer Prevention Program in Lynch syndrome. http://www.transcanp7.eu/transcan/file.php/1/Calls/JTC-2012/Selected_projects/CANCER12-MesaCapp.pdf [gesehen 01/2015].
41. Groen EJ, Roos A, Muntinghe FL, et al. Extra-intestinal manifestations of familial adenomatous polyposis. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 2439–50.
42. Half E, Bercovich D, Rozen P. Familial adenomatous polyposis. *Orphanet J Rare Dis* 2009; 4: 22.
43. Burn J, Bishop DT, Chapman PD, et al. A randomized placebo-controlled prevention trial of aspirin and/or resistant starch in young people with familial adenomatous polyposis. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011; 4: 655–65.
44. Ishikawa H, Wakabayashi K, Suzuki S, et al. Preventive effects of low-dose aspirin on colorectal adenoma growth in patients with familial adenomatous polyposis: double-blind, randomized clinical trial. *Cancer Med* 2013; 2: 50–6.
45. Labayle D, Fischer D, Vielh P, et al. Sulindac causes regression of rectal polyps in familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology* 1991; 101: 635–9.
46. Giardiello FM, Hamilton SR, Krush AJ, et al. Treatment of colonic and rectal adenomas with sulindac in familial adenomatous polyposis. *New Engl J Med* 1993; 328: 1313–6.
47. Nugent KP, Farmer KC, Spigelman AD, et al. Randomized controlled trial of the effect of sulindac on duodenal and rectal polyps and cell proliferation in patients with familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 1993; 80: 1618–9.
48. Spagnesi MT, Tonelli F, Dolara P, et al. Rectal proliferation and polyp occurrence in patients with familial adenomatous polyposis after sulindac treatment. *Gastroenterology* 1994; 106: 362–6.
49. Winde G, Gumbinger HG, Osswald H, et al. The NSAID sulindac reverses rectal adenomas in colectomized patients with familial adenomatous polyposis: clinical results of a dose-finding study on rectal sulindac administration. *Int J Colorectal Dis* 1993; 8: 13–7.
50. Winde G, Schmid KW, Schlegel W, et al. Complete reversion and prevention of rectal adenomas in colectomized patients with familial adenomatous polyposis by rectal low-dose sulindac maintenance treatment. Advantages of a low-dose nonsteroidal anti-inflammatory drug regimen in reversing adenomas exceeding 33 months. *Dis Colon Rectum* 1995; 38: 813–30.
51. Giardiello FM, Yang VW, Hyland LM, et al. Primary chemoprevention of familial adenomatous polyposis with sulindac. *New Engl J Med* 2002; 346: 1054–9.
52. Cruz-Correa M, Hyland LM, Romans KE, et al. Long-term treatment with sulindac in familial adenomatous polyposis: a prospective cohort study. *Gastroenterology* 2002; 122: 641–5.

53. Tonelli F, Valanzano R, Messerini L, et al. Long-term treatment with sulindac in familial adenomatous polyposis: is there an actual efficacy in prevention of rectal cancer? *J Surg Oncol* 2000; 74: 15–20.
54. Lynch HT, Thorson AG, Smyrk T. Rectal cancer after prolonged sulindac chemoprevention. A case report. *Cancer* 1995; 75: 936–8.
55. Steinbach G, Lynch PM, Phillips RK, et al. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *New Engl J Med* 2000; 342: 1946–52.
56. Phillips RK, Wallace MH, Lynch PM, et al. A randomised, double blind, placebo controlled study of celecoxib, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, on duodenal polyposis in familial adenomatous polyposis. *Gut* 2002; 50: 857–60.
57. Lynch PM, Ayers GD, Hawk E, et al. The safety and efficacy of celecoxib in children with familial adenomatous polyposis. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1437–43.
58. Iwama T, Akasu T, Utsunomiya J, et al. Does a selective cyclooxygenase-2 inhibitor (tiracoxib) induce clinically sufficient suppression of adenomas in patients with familial adenomatous polyposis? A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Int J Clin Oncol* 2006; 11: 133–9.
59. van Heumen BW, Roelofs HM, Vink-Borger ME, et al. Ursodeoxycholic acid counteracts celecoxib in reduction of duodenal polyps in patients with familial adenomatous polyposis: a multicentre, randomized controlled trial. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8: 118.
60. Arber N, Eagle CJ, Spicak J, et al. Celecoxib for the prevention of colorectal adenomatous polyps. *New Engl J Med* 2006; 355: 885–95.
61. Arber N, Spicak J, Raczi I, et al. Five-year analysis of the prevention of colorectal sporadic adenomatous polyps trial. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1135–46.
62. Bertagnolli MM, Eagle CJ, Zauber AG, et al. Celecoxib for the prevention of sporadic colorectal adenomas. *New Engl J Med* 2006; 355: 873–84.
63. Bertagnolli MM, Eagle CJ, Zauber AG, et al. Five-year efficacy and safety analysis of the Adenoma Prevention with Celecoxib Trial. *Cancer Prev Res* 2009; 2: 310–21.
64. Thompson P, Roe DJ, Fales L, et al. Design and baseline characteristics of participants in a phase III randomized trial of celecoxib and selenium for colorectal adenoma prevention. *Cancer Prev Res* 2012; 5: 1381–93.
65. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *New Engl J Med* 2005; 352: 1092–102.
66. Yamaguchi NH, Mayer IA, Malzyner A, et al. Gefitinib and celecoxib in advanced metastatic gastrointestinal tumors: a pilot feasibility study. *J Gastrointest Oncol* 2014; 5: 57–66.
67. Mathers JC, Movahedi M, Macrae F, et al. Long-term effect of resistant starch on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 1242–9.
68. Kuang JCW. Aspirin for Dukes C and high risk Dukes B colorectal cancers (ASCOLT). <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00565708> (2007–ongoing). [gesehen 01/2015].
69. Bertagnolli MM. Oxaliplatin, leucovorin calcium, and fluorouracil with or without celecoxib in treating patients with stage III colon cancer previously treated with surgery. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01150045> (2010–ongoing). [gesehen 01/2015].
70. Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011; 42: 517–84.
71. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 261–8.
72. Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, et al. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology* 1999; 116: 1453–6.
73. Bisgaard ML, Bulow S. Familial adenomatous polyposis (FAP): genotype correlation to FAP phenotype with osteomas and sebaceous cysts. *Am J Med Genet A* 2006; 140: 200–4.
74. Anaya DA, Chang GJ, Rodriguez-Bigas MA. Extracolonic manifestations of hereditary colorectal cancer syndromes. *Clin Colon Rectal Surg* 2008; 21: 263–72.



Mag. Michaela Lang

2001–2008 Studium der Genetik und Mikrobiologie an der Universität Wien, 2006–2008 Diplomarbeit am Novartis Institute for Biomedical Research. Seit 2008 PhD-Studentin im Christian Doppler Labor für Molekulare Karzinom Chemoprävention an der Medizinischen Universität Wien.

Richtige Lösungen: 1a, 2d, 3e

[← Zurück](#)

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)