

Eine randomisierte Studie mit Rofecoxib zur Chemoprävention kolorektaler Adenome

Baron JA, Sandler RS, Bresalier RS, et al. A randomized trial of rofecoxib for the chemoprevention of colorectal adenomas. *Gastroenterology* 2006;131:1674–82.

Fragestellung und Hintergrund: Durchgeführt wurde eine randomisierte, plazebokontrollierte, doppelblinde Studie, um zu evaluieren, ob der Einsatz des selektiven COX-2-Inhibitors Rofecoxib das Risiko kolorektaler Adenome reduzieren kann. In Human- und Tierstudien waren nicht-steroidale, entzündungshemmende Medikamente mit einem reduzierten Risiko von kolorektaler Neoplasie assoziiert. Obwohl die zugrunde liegenden Mechanismen unbekannt sind, glaubt man, dass die Inhibition der Cyclooxygenase (COX), besonders COX-2, eine Rolle spielt.

Patienten und Methodik: Wir randomisierten 2 587 Personen mit einer Vorgeschichte von histologisch bestätigten Adenomen zur täglichen Plazebogabe oder 25 mg Rofecoxib. Die Randomisierung wurde durch den grundsätzlichen Einsatz von kardioprotektivem Aspirin stratifiziert. Eine koloskopische Follow-up-Evaluation wurde für 1 und 3 Jahre nach der Randomisierung geplant. Primärer Endpunkt waren alle Adenome, die während einer 3-Jahres-Behandlung diagnostiziert worden waren. In einer modifizierten Intent-to-treat-Analyse berechneten wir das relative

Risiko eines Adenoms nach der Randomisierung, unter Anwendung der Mantel-Haenszel-Statistik, stratifiziert durch die grundsätzliche niedrig dosierte Gabe von Aspirin.

Ergebnisse: Rezidive von Adenomen traten bei Rofecoxib-Patienten weniger häufig auf als bei für die Plazebobehandlung randomisierten Patienten (41% vs. 55%; $p < 0,0001$; relatives Risiko [RR] 0,76; 95%-Konfidenzintervall [CI] 0,69 – 0,83). Der Einsatz von Rofecoxib ergab auch eine Risikoreduktion bei fortgeschrittenen Adenomen ($p < 0,01$). Die chemopräventive Wirkung war im 1. Jahr deutlicher (RR 0,65; 95%-CI 0,57 – 0,73) als in den folgenden 2 Jahren (RR 0,81; 95%-CI 0,71 – 0,93). Wie früher berichtet, wurde Rofecoxib mit einem erhöhten Risiko signifikanter oberer gastrointestinaler Ereignisse sowie ernsthafter thrombotischer kardiovaskulärer Ereignisse assoziiert.

Schlussfolgerung: In dieser randomisierten Studie reduzierte Rofecoxib signifikant das Risiko für kolorektale Adenome, hatte aber auch eine schwere Toxizität.

Kommentar

Eine Inhibition von Cyclooxygenasen (COX) unterbricht den Zellzyklus in intestinalen Epithelzellen und induziert Apoptose. Vermutlich ist dafür eine Hemmung der Prostaglandin-E-(PGE-) Synthese verantwortlich. Dieser Me-

chanismus kann selektiv über eine Inhibition der COX-1 oder der COX-2 induziert werden.

Die selektive Inhibition der COX-1 durch Acetylsalicylsäure (ASS) kann eine spontane Entstehung kolorektaler Adenome verhindern. Mehrere große kli-

nische Studien, über die an dieser Stelle bereits berichtet worden ist [1], haben den chemopräventiven Effekt von ASS hinreichend belegt. Gleichzeitig aber wurde in diesen Studien deutlich, dass die mit einer regelmäßigen Einnahme von ASS assoziierte Morbidität und Mortalität den Effekt der Chemoprävention von kolorektalen Tumoren quantitativ aufhebt [2]. Den COX-2-Inhibitoren kam deshalb besondere Aufmerksamkeit zu, weil es galt, die Toxizität nicht-steroidaler Antirheumatika (NSAR) zu vermeiden. Studien mit FAP-Patienten hatten zuvor bereits belegt, dass die selektive COX-2-Inhibition bei Hochrisikopatienten eine signifikante Remission der Adenomlast hervorrufen kann [3, 4].

Die Apoptosefähigkeit von COX-2-positiven kolorektalen Krebszellen wird *in vitro* durch PGE gehemmt und kann durch COX-2-Inhibition wieder aufgehoben werden [5]. Die COX-2 wird in bis zu 90% aller kolorektalen Karzinome und in 40–50% kolorektaler Adenome exprimiert und bietet damit einen Ansatzpunkt für die Chemoprävention kolorektaler Adenome und Karzinome [6]. Die Bedeutung der COX-2 in der Adenom- und Karzinomgenese wurde Mitte der 90er Jahre von Oshima et al. in einem COX-2-knockout-Mausmodell demonstriert. Die Autoren untersuchten den COX-2-knockout-Effekt und die Wirkung des selektiven COX-2-Inhibitors MF Tricyclic in APC-delta716-knockout-Mäusen. Der Wildtyp dieser Mäuse entwickelte eine intestinale Polyposis, bei COX-2-knockout-Mäusen hingegen traten deutlich weniger Adenome auf. Zusätzlich beobachteten die Autoren nach selektiver COX-2-Inhibition bei Wildtyp-Mäusen eine signifikante Remission intestinaler Adenome [7].

Mit der im vergangenen Jahr publizierten PreSAP-Studie (Prevention of

colorectal Sporadic Adenomatous Polyps) [8] konnten Arber et al. von der Universität Tel Aviv zeigen, dass die tägliche Einnahme von 400 mg Celecoxib das Risiko für die Entwicklung kolorektaler Adenome innerhalb von 3 Jahren nach Polypektomie signifikant reduzierte, jedoch ebenfalls mit schweren, insbesondere kardiovaskulären Nebenwirkungen einherging [9].

Barron et al. (Dartmouth Medical School, Hanover, New Hampshire) legten mit der APROVe-Studie (Adenomatous Polyp PREvention On Vioxx) [10] weitere Daten zur Prävention kolorektaler Adenome mit einem selektiven COX-2-Inhibitor, Rofecoxib (Vioxx) vor. 2 587 adenomfreie Patienten nahmen für die Dauer von 3 Jahren randomisiert täglich entweder ein Placebo oder 25 mg Rofecoxib ein. Allen Patienten war zuvor mindestens ein kolorektales Adenom endoskopisch entfernt worden. Sowohl insgesamt als auch in allen Untergruppen der Analyse war die Inzidenz erneuter kolorektaler Adenome nach Einnahme von Rofecoxib deutlich geringer als bei Patienten, die lediglich Placebo einnahmen.

Die Mortalität war in der Placebogruppe ($n = 1\,300$) und der Rofecoxib-Gruppe ($n = 1\,287$) gleich (0,92% – 0,93%), ebenso wie die Inzidenz von Tumorerkrankungen (5,5% – 5,8%) insgesamt und von kolorektalen Karzinomen (0,85% – 0,47%) im Besonderen. Signifikant häufiger traten in der Behandlungsgruppe schwere Nebenwirkungen auf ($p < 0,001$). Darunter waren sowohl thrombotische kardiovaskuläre ($p = 0,008$) als auch intestinale Komplikationen wie symptomatische Ulzera, Blutungen und Perforationen ($p < 0,001$) deutlich häufiger als in der Placebogruppe.

Die Einnahme sowohl von Coxiben als auch von anderen NSAR ist geeignet, die Inzidenz kolorektaler Adenome zu senken, allerdings ebenfalls – wie bei der Einnahme von ASS – zum Preis einer nicht unerheblichen Toxizität. Dennoch sind die vorliegenden Studien von wegweisender Bedeutung, zeigen sie doch auf, dass eine medikamentöse Beeinflussung der Inzidenz kolorektaler Adenome und damit kolorektaler Karzinome prinzipiell möglich ist. Weitere Studien, die das Augenmerk auf das individuelle Toxizitätsrisiko der Einnahme dieser Substanzen im Vergleich zu ihrem Nutzen richten, werden sicher folgen.

Die vorbeugende Einnahme von Coxiben oder anderen NSAR kann bei Patienten mit einem erhöhten Risiko nach Abwägung potentieller Gefährdungen durch die Toxizität dieser Substanzen angezeigt sein. Zurzeit wird lediglich Celecoxib für Patienten aus FAP-Familien zur Chemoprävention empfohlen. Weder Coxibe noch andere NSAR sind derzeit für eine breite Anwendung im Sinne einer Chemoprävention kolorektaler Adenome geeignet.

Das wirksamste Präventionsinstrument, welches uns evaluiert und standardisiert zur Verfügung steht, das ist auch in diesem Zusammenhang nicht zu vergessen, ist die endoskopische Abtragung von kolorektalen Adenomen.

Literatur

1. Samel S. Chemoprävention von kolorektalen Karzinomen mit nicht-steroidalen Antiphlogistika (NSAID). *Coloproctology* 2003;25: 295–300.
2. Gill S, Sinicrope FA. Colorectal cancer prevention: is an ounce of prevention worth a pound of cure? *Semin Oncol* 2005;32:24–34.
3. Steinbach G, Lynch PM, Phillips RK, Wallace MH, Hawk E, Gordon GB, Wakabayashi N, Saunders B, Shen Y, Fujimura T, Su LK, Levin B. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 2000;342:1946–52.
4. Phillips RK, Wallace MH, Lynch PM, Hawk E, Gordon GB, Saunders BP, Wakabayashi N, Shen Y, Zimmerman S, Godio L, Rodrigues-Bigas M, Su LK, Sherman J, Kelloff G, Levin B, Steinbach G. 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.
5. Sheng H, Shao J, Morrow JD, Beauchamp RD, DuBois RN. Modulation of apoptosis and Bcl-2 expression by prostaglandin E2 in human colon cancer cells. *Cancer Res* 1998;58:362–6.
6. Kanaoka S, Takai T, Yoshida K. Cyclooxygenase-2 and tumor biology. *Adv Clin Chem* 2007;43:59–78.
7. Oshima M, Dinchuk JE, Kargman SL, Oshima H, Hancock B, Kwong E, Trzaskos JM, Evans JF, Taketo MM. Suppression of intestinal polyposis in Apc delta716 knockout mice by inhibition of cyclooxygenase 2 (COX-2). *Cell* 1996;87:803–9.
8. Arber N, Eagle CJ, Spicak J, Racz I, Dite P, Hajer J, Zavoral M, Lechuga MJ, Gerletti P, Tang J, Rosenstein RB, Macdonald K, Bhadra P, Fowler R, Wittes J, Zauber AG, Solomon SD, Levin B. Celecoxib for the prevention of colorectal adenomatous polyps. *N Engl J Med* 2006;355:885–95.
9. Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA, Wittes J, Fowler R, Finn P, Anderson WF, Zauber A, Hawk E, Bertagnolli M. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med* 2005;352:1071–80.
10. Baron JA, Sandler RS, Bresalier RS, Quan H, Riddell R, Lanos A, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan K, Loftus S, Morton DG. A randomized trial of rofecoxib for the chemoprevention of colorectal adenomas. *Gastroenterology* 2006;131:1674–82.

*Priv.-Doz. Dr. Stephan T. Samel,
Göttingen*