

AMB 2018, 52, 63

Azetylsalizylsäure und Esomeprazol zur Karzinomprophylaxe beim Barrett-Ösophagus

Die Inzidenz des ösophagealen Adenokarzinoms ist in den letzten 40 Jahren in Europa und Nordamerika deutlich angestiegen (1). Das 5-Jahres-Überleben beträgt weniger als 10%, wenn das Karzinom auf Grund klinischer Symptome diagnostiziert wird (2-5). Als Hauptursache für die Entstehung wird ein chronischer Rückfluss von Magensäure angenommen (Barrett-Ösophagus-Läsionen als prämaligne Veränderungen; 2-6). Zur Prophylaxe eines Barrett-Adenokarzinoms der Speiseröhre sind bei gastroösophagealer Refluxkrankheit (GERD) Protonenpumpenhemmer (PPI) etabliert (7).

Die meisten Patienten mit Barrett-Ösophagus sterben aber nicht an einem Ösophaguskarzinom, sondern an häufigen Komorbiditäten wie kardiovaskulären Erkrankungen oder Pneumonien (8). In den letzten zwei Jahrzehnten wurden in epidemiologischen Studien positive prophylaktische Effekte von Azetylsalizylsäure (ASS), Statinen und nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAID) beobachtet, zunächst bei kardiovaskulären Erkrankungen und später auch bei verschiedenen Krebsarten, einschließlich Malignomen des Gastrointestinaltrakts (9). Nun wurde erstmals eine prospektive randomisierte klinische Studie publiziert, die den Einfluss von PPI und ASS auf Gesamtüberleben und Entwicklung von Dysplasien oder Adenokarzinom bei Patienten mit neu diagnostizierten Barrett-Veränderungen untersucht hat (10).

Methodik: Die vierarmige Studie wurde zwischen März 2005 und März 2009 an 84 Zentren in Großbritannien und in einem Zentrum in Kanada durchgeführt und von der Wohltätigkeitsorganisation in Großbritannien (Cancer Research UK) gefördert, die sich der Krebsforschung widmet. Weitere Förderungen vom Wellcome Trust und der „Barrett’s Oesophagus Surveillance Study“ halfen beim Sammeln der Proben und beim Monitoring. Die PPI-Tabletten (Esomeprazol) wurden von AstraZeneca kostenfrei zur Verfügung gestellt.

Insgesamt wurden 2.557 erwachsene Patienten (ab 18 Jahre) eingeschlossen. Ca. 80% waren Männer, meist zwischen 50 und 70 Jahre alt. Bei ihnen waren erstmals Barrett-Ösophagus-Läsionen diagnostiziert worden; bei ca. 75% waren sie zwischen 2 und 8 cm lang.

Die Randomisierung erfolgte computergesteuert in vier Gruppen. Patienten der Gruppe 1 erhielten zweimal 40 mg Esomeprazol/d (Hochdosis) ohne ASS (n = 704); Gruppe 2 die gleiche Hochdosis Esomeprazol plus ASS (n = 577); Gruppe 3 einmal 20 mg Esomeprazol/d (Niedrigdosis) ohne ASS (n = 705); Gruppe 4 die gleiche Niedrigdosis Esomeprazol plus ASS (n = 571; in UK 300 mg/d und in Kanada 325 mg/d). Die Nachbeobachtungszeit betrug mindestens 8 Jahre. Der primäre Endpunkt der Studie war aus drei Komponenten zusammengesetzt (Time Ratio): 1. Zeit bis zum Tod (alle Ursachen); 2. Zeit bis zum Auftreten hochgradiger Dysplasien oder 3. Zeit bis zum Auftreten eines ösophagealen Adenokarzinoms. Hochgradige Dysplasien wurden noch in eine Modellrechnung aufgenommen, um die Bedeutung dieser Veränderungen besser abschätzen zu können. Dabei wurden auch das Alter der Patienten, die Länge der Dysplasie und intestinale Metaplasien berücksichtigt.

Ergebnisse: Die mediane Beobachtungszeit betrug 8,9 Jahre (IQR: 8,2-9,8). Insgesamt wurden 20.095 Nachverfolgungsjahre und 99,8% der geplanten Daten erreicht. Die Patientenzahlen überschritten mit ca. 15% die vorausberechnete notwendige Studiengröße für die maximale statistische Power.

Der kombinierte primäre Endpunkt wurde im Beobachtungszeitraum von 313 Patienten erreicht. In den beiden Hochdosis-PPI-Gruppen traten weniger Ereignisse auf als in den Niedrigdosis-PPI-Gruppen (139 von 1.270 Patienten versus 174 von 1.265 Patienten; Time Ratio = TR: 1,27; 95%-Konfidenzintervall = CI: 1,01-1,58; p = 0,038). ASS zeigte bei erster Auswertung keinen prophylaktischen Effekt (127 von 1.138 vs. 154 von 1.142 Patienten; TR: 1,24; CI: 0,98-1,57; p = 0,068). Wurden jedoch die Patienten bei der Auswertung herausgenommen, die auch NSAID eingenommen hatten, dann war das Ergebnis mit ASS signifikant besser als ohne ASS (TR: 1,29; CI: 1,01-1,66; p = 0,043; n = 2.236). Die Kombination Hochdosis-PPI plus ASS hatte den stärksten prophylaktischen Effekt, verglichen mit Niedrigdosis-PPI ohne ASS (TR: 1,59; CI: 1,14-2,23; p = 0,0068).

Nur 28 (1%) der Patienten erlitten schwere (Grad 3-5; vgl. 12), mit der Studienmedikation assoziierte Nebenwirkungen, 15 unter ASS und 13 unter PPI (z.B. Infektionen). Insgesamt wurden 64 Blutungen bei 59 Patienten registriert. Dabei

waren mehr Patienten in den ASS-Gruppen (38 vs. 21) betroffen. Bei 20 Patienten waren es schwere Blutungen, davon bei 7 Patienten gastrointestinale.

Diese Ergebnisse werden sowohl von den Autoren der Originalarbeit wie auch in einem begleitenden Kommentar diskutiert (9, 10). Demnach ergeben sich mehrere offene Fragen, wie z.B. nach der Dauer der Prophylaxe. So trat beispielsweise der protektive Effekt von PPI plus ASS erst nach 5 Jahren auf. Die Autoren des Kommentars (9) verweisen auf eine eigene, allerdings retrospektive Studie, in der das Risiko eines Adenokarzinoms der Speiseröhre bei Langzeitbehandlung mit einem PPI sogar erhöht war (11). Diese Diskrepanz könnte durch unterschiedliche Patientencharakteristika sowie Selektionskriterien bedingt sein (9).

Fazit: Bei Patienten mit Barrett-Ösophagus-Läsionen konnte durch eine Langzeit-Prophylaxe (ca. 9 Jahre) mit Hochdosis-Esomeprazol plus Azetylsalizylsäure ein zusammengesetzter Endpunkt aus Gesamtüberleben, Progression in hochgradige Dysplasien oder in ein Adenokarzinom des Ösophagus signifikant positiv beeinflusst werden. Schwerwiegende Nebenwirkungen waren in dieser Studie selten. Die prophylaktischen Wirkungen der hier getesteten Kombination sollten durch große populationsbasierte Studien bestätigt sein, bevor Empfehlungen gegeben werden können.

Literatur

1. Edgren, G., et al.: Gut 2013, **62**, 1406.
2. Moayyedi, P., und Axon, A.T.R.: Aliment. Pharmacol. Ther. 2005, **22 Suppl. 1**, 11.
3. Lagergren, J., et al.: N. Engl. J. Med. 1999, **340**, 825.
4. Arnold, M., et al.: Gut 2015, **64**, 381.
5. Gavin, A.T., et al. (EUROCORE-4): Cancer Epidemiol. 2012, **36**, 505.
6. Su, Z., et al.: Nat. Genet. 2012, **44**, 1131.
7. Jankowski, J., et al.: BMJ 2010, **341**, c4551.
8. Moayyedi, P., et al.: Aliment. Pharmacol. Ther. 2008, **27**, 316.
9. Hvid-Jensen, F., und Drewes, A.M.: Lancet 2018, Comment:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673618316180>
10. Jankowski, J.A.Z., et al. (AspECT = **A**spirin and **E**someprazole **C**hemoprevention **T**rial): Lancet 2018,
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673618313886>
11. Hvid-Jensen, F., et al.: Aliment. Pharmacol. Ther. 2014, **39**, 984.
12. https://www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf