

Primaire preventie van kanker: acetylsalicylzuur

De plaats van acetylsalicylzuur in de primaire preventie van kanker is controversieel. Er is evidentie voor een gunstig effect op de incidentie van colorectale kanker en de daaraan verbonden mortaliteit. Met de huidige beschikbare gegevens blijft de risico-batenverhouding van acetylsalicylzuur voor de primaire preventie van colorectale kanker echter negatief. Voor de primaire preventie van andere kankers zijn de gegevens tegenstrijdig.

Meerdere observationele studies kennen preventieve eigenschappen toe aan een aantal geneesmiddelen die reeds jaren gebruikt worden voor andere indicaties dan de preventie van kanker. In dit artikel proberen we, op basis van gegevens uit RCT's, de plaats van acetylsalicylzuur te bepalen bij de primaire preventie van kanker.

Colorectale kanker

Er bestaat enige evidentie voor de preventie van colorectale kanker met dagelijkse toediening van acetylsalicylzuur. Twee oudere RCT's waarbij men acetylsalicylzuur om de dag gaf, tonen geen preventief effect aan voor **de incidentie van colorectale kanker**.^{1,2} Twee later uitgevoerde meta-analyses includeerden RCT's waarbij men acetylsalicylzuur dagelijks toedient. Deze studies tonen wel dat acetylsalicylzuur het risico van **incidentie van colorectale kanker**^{3,4} en de **daaraan verbonden mortaliteit**⁴ vermindert. Een lage dosis (75 mg) acetylsalicylzuur is hiervoor mogelijk voldoende.⁴ Het is belangrijk om in deze analyses een onderscheid te maken tussen de behandelingsduur en het aantal jaren follow-up. Want het beschermend effect van acetylsalicylzuur is met beiden geassocieerd. In één meta-analyse is het beschermend effect pas zichtbaar na 10 jaar follow-up en het voordeel is het grootst bij een behandelingsduur van minstens 5 jaar.³ Daarnaast is de sterkte van het beschermend effect geassocieerd met de therapietrouw.³ De auteurs van deze meta-analyses rapporteren niet over de ongewenste effecten van acetylsalicylzuur.



Incidentie van colorectale kanker

- In een meta-analyse³ uit 2007 is de incidentie van colorectale kanker 2,5% in de acetylsalicylzuurgroep (300-1200 mg) versus 3,4% in de controlegroep met HR 0,74 (95%-BI 0,56 tot 0,97). Bij een behandelingsduur ≥ 5 jaar wordt dit 2,5% versus 3,8% met HR 0,63 (95%-BI 0,47 tot 0,85).
- Een meta-analyse uit 2010⁴ (75-1200 mg) met 20 jaar follow up-data rapporteert een HR van 0,76 (95%-BI 0,60 tot 0,96) voor de incidentie van colonkanker. Voor rectale kanker is dit enkel significant bij een behandelingsduur van ≥ 5 jaar: HR 0,58 (95%-BI 0,36 tot 0,92). Voor een lagere dosis acetylsalicylzuur (75-300 mg) is er een absolute risicoreductie van 1,21% (HR 0,75 (95%-BI 0,56 tot 0,97)). Bij een behandelingsduur van ≥ 5 jaar stijgt dit naar 1,55% (HR 0,62 (95%-BI 0,43 tot 0,94)).

Kankerspecifieke mortaliteit

De meta-analyse uit 2010⁴ (75-1200 mg) rapporteert een HR van 0,65 (95%-BI 0,48 tot 0,88) voor mortaliteit als gevolg van colonkanker. Voor rectale kanker is dit enkel significant bij een behandelingsduur van ≥ 5 jaar met HR 0,47 (95%-BI 0,26 tot 0,87). Voor lagere dosissen (75-300 mg) acetylsalicylzuur is er een absolute risicoreductie van 1,36% (HR 0,61 (95%-BI 0,43 tot 0,87)) voor mortaliteit als gevolg van colorectale kanker. Bij een behandelingsduur van ≥ 5 jaar stijgt dit naar 1,76% (HR 0,48 (95%-BI 0,30 tot 0,77)).

Andere kankers

Voor andere types kanker zijn de bevindingen tegenstrijdig. Voor de **incidentie** van meerdere kankers is er geen beschermend effect aangetoond met acetylsalicylzuur.^{3,5} In één meta-analyse vindt men een lager risico van **kankerspecifieke mortaliteit**, vooral bij gastro-intestinale kankers.⁶ Dit gunstig effect is geassocieerd met het aantal jaren follow-up en de behandelingsduur, maar niet met de dosering van acetylsalicylzuur (vanaf 75mg). Ook rapporteert men een geringe daling in **totale mortaliteit**. Twee andere meta-analyses rapporteren daarentegen geen beschermend effect voor **kankerspecifieke mortaliteit** noch voor **totale mortaliteit**.^{5,7}

Commentaren

Er zijn verschillende factoren waarmee moet rekening worden gehouden bij het interpreteren van al deze gegevens:

- Geen van de besproken RCT's werd opgezet om de preventie van kanker te onderzoeken maar ze werden oorspronkelijk uitgevoerd in het kader van de cardiovasculaire preventie. Men mag de resultaten bijgevolg niet veralgemenen.
- Er was een hoge studie-uitval.
- In de acetylsalicylzuurgroep verwacht men meer gastro-intestinale bloedingen met dan ook mogelijk meer colonoscopieën en polypectomieën.
- Aanpassingen van de levensstijl worden nu meer gepromoot en screeningprogramma's voor colorectale kanker waren ten tijde van de meeste studies niet beschikbaar. Dit kan een mogelijk preventief voordeel van acetylsalicylzuur kleiner maken.
- Ten slotte merken we op dat men niet altijd de ongewenste effecten van acetylsalicylzuur rapporteert. Het risico van (ernstige) bloedingen is duidelijk verhoogd in de meta-analyses die hier wel over rapporteren.

Preventie van slokdarmkanker bij Barrett-oesofagitis

De recente Aspect-studie levert als eerste RCT een beter zicht op de waarde van PPI's en acetylsalicylzuur bij de preventie van slokdarmkanker bij patiënten met Barrett-oesofagitis.⁸ Een hoge dosis PPI met acetylsalicylzuur geeft een betere bescherming dan een lage dosis PPI zonder acetylsalicylzuur voor het primaire samengestelde eindpunt (totale mortaliteit, slokdarmkanker en hooggradige dysplasie). Dit bij een behandelingsduur van minstens 9 jaar. Er waren weinig ernstige acetylsalicylzuur-gerelateerde ongewenste effecten (1,3%). Er is echter geen beschermend effect wanneer men enkel kijkt naar het eindpunt slokdarmkanker in secundaire analyses. Een andere algemene opmerking is dat de gebruikte dosis acetylsalicylzuur vrij hoog (300-325 mg) is.



Patiënten werden gerandomiseerd naar een hoge dosis PPI met of zonder acetylsalicylzuur en een lage dosis PPI met of zonder acetylsalicylzuur. Het primaire samengestelde eindpunt is de totale mortaliteit, slokdarmkanker en hooggradige dysplasie. Acetylsalicylzuur geeft geen betere bescherming dan geen acetylsalicylzuur. Er is wel een gunstig effect van acetylsalicylzuur in afwezigheid van NSAID-gebruik tijdens de studie. Een hoge dosis PPI is doeltreffender dan een lage dosis PPI (NNT 34). De toegevoegde waarde van acetylsalicylzuur aan een hoge dosis PPI is 38% voor het primaire eindpunt, maar is niet statistisch significant.

Besluit van het BCFI

Het BCFI is van oordeel dat op basis van de huidige beschikbare gegevens acetylsalicylzuur niet aanbevolen is voor de preventie van colorectale kanker omwille van een onduidelijke risico-batenverhouding. Dit geldt des te meer voor de preventie van kanker in het algemeen.

Specifieke bronnen

- 1 Sturmer T, Glynn RJ, Lee IM, et al. Aspirin use and colorectal cancer: post-trial follow-up data from the Physicians' Health Study. *Ann Intern Med* 1998;128:713–20.
- 2 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(1):47-55.
- 3 Flossmann E, Rothwell PM 2007. Effect of aspirin on long-term risk of colorectal cancer: consistent evidence from randomised and observational studies. *Lancet* 2007;369:1603-13.
- 4 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 randomised trials. *Lancet* 2010;376(9754):1741-50.
- 5 Haykal T, Barbarawi M, Zayed Y, et al. Safety and efficacy of aspirin for primary prevention of cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cancer Res Clin Oncol* 2019;145(7):1795-1809
- 6 Rothwell PM, Fowkes FG, Belch JF, et al. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2011;377(9759):31-41.
- 7 Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, et al. Effect of aspirin on vascular and nonvascular outcomes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2012;172(3):209-16.
- 8 Jankowski JAZ, de Caestecker J, Love SB, et al. Esomeprazole and aspirin in Barrett's oesophagus (AspECT): A randomised factorial trial. *Lancet* 2018;392:400.

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.