



Geen overtuigend bewijs voor aspirine ter preventie van colorectale kanker geassocieerd met een ongezonde levensstijl

Referentie

Sikavi DR, Wang K, Ma W, et al. Aspirin use and incidence of colorectal cancer according to lifestyle risk. JAMA Oncol 2024;10:1354-61. DOI : 10.1001/jamaoncol.2024.2503

Duiding

Jean-Paul Sculier, Institut Jules Bordet; LabMeF, Université Libre de Bruxelles
Geen belangenvermenging met het onderwerp

Klinische vraag

Is het gebruik van aspirine geassocieerd met een vermindering van de incidentie van colorectale kanker als we rekening houden met verschillende leefstijlfactoren die verband houden met colorectale kanker?

Achtergrond

Minerva publiceerde in 2013 een korte duiding van een systematische review die op lange termijn (minimaal 3 jaar) het voordeel van aspirine in het kader van primaire of secundaire cardiovasculaire preventie aantoonde om bepaalde kankers te voorkomen, alsook voor gemetastaseerde adenocarcinomen, meer bepaald van colorectale kanker (1,2). Meer recent werd een correct uitgevoerde netwerk-meta-analyse besproken die een zekere effectiviteit suggereerde van NSAID's anders dan aspirine voor de secundaire preventie van een curatief behandelde primaire colontumor. De resultaten moeten echter nog bevestigd worden (3,4). Onlangs werd een observationele studie gepubliceerd om te bepalen of aspirine een beschermend effect heeft afhankelijk van leefstijlfactoren die op hun beurt verband houden met het ontstaan van colorectale kanker (5).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- rekrutering van deelnemers uit 2 cohortstudies: de Nurses' Health Study (NHS) en de Health Professionals Follow-Up Study (HPFS), met respectievelijk 121 700 verpleegkundigen tussen 30 en 55 jaar bij de start in 1976, en 51 529 mannelijke gezondheidswerkers van 40 tot 75 jaar tijdens de inclusie in 1986; ze werden opgevolgd tot 2018 voor de diagnose van colorectale kanker, overlijden of tot het beëindigen van de follow-up
- inclusiecriteria: deelnemers uit beide cohorten vanaf 1980 (voor de NHS) en vanaf 1986 (voor de HPFS) op het moment waarop vragen over het gebruik van aspirine in de vragenlijsten opgenomen werden
- exclusiecriteria:
 - voorgeschiedenis van kanker (inclusief colorectale kanker) of inflammatoire darmaandoeningen voor inclusie
 - ontbrekende gegevens over blootstelling bij aanvang
 - irrealistische energie-inname (<500 en >3 500 kcal/dag voor vrouwen, <800 of >4 200 kcal/dag voor mannen) bij aanvang

- totale inclusie van 107 655 deelnemers (63 957 vrouwen uit de NHS en 43 698 mannen uit de HPFS), waarvan 40,8% regelmatig aspirine gebruikte; de gemiddelde leeftijd (SD) bij aanvang was 49,4 (9,0) jaar.

Studieopzet

Prospectieve observationele studie

- gegevens werden verkregen via vragenlijsten over leefstijl (BMI, alcoholgebruik, fysieke activiteit, dieet en tabagisme)
- een gezonde leefstijlscore werd gedefinieerd als een BMI tussen 18,5 en 25, nooit of <5 pakjaren gerookt hebben, geen of matig alcoholgebruik (≤ 1 glas per dag voor vrouwen en ≤ 2 glazen per dag voor mannen), minstens 30 minuten per dag matige tot intensieve fysieke activiteit, en naleving van minstens 3 van de 6 voedingsaanbevelingen van het World Cancer Research Fund en het American Institute for Cancer Research; voor elke factor kregen deelnemers een score van 1 als ze voldeden aan de criteria en 0 als dat niet het geval was; de totale score varieerde van 0 tot 5, waarbij hogere scores wezen op een gezondere leefstijl.

Uitkomstmeting

- cumulatieve incidentie van colorectale kanker over 10 jaar zowel globaal als per leefstijlscore, in de groep met routinematig gebruik van aspirine (gedefinieerd als ≥ 2 tabletten met normale dosering (325 mg) per week of ≥ 6 tabletten met lage dosering (81 mg) per week) en de groep zonder aspirinegebruik, aangepast voor meerdere variabelen
- absolute risicoreductie (ARR) in de groep met routinematig aspirinegebruik versus zonder aspirinegebruik; aantal personen dat routinematig aspirine moet innemen gedurende 10 jaar om colorectale kanker te voorkomen (NNT), zowel globaal als per leefstijlscore.

Resultaten

- tijdens 3 038 215 persoonsjaren registreerde men 2 544 gevallen van colorectale kanker
- de aangepaste cumulatieve incidentie van colorectale kanker over 10 jaar bedroeg globaal 2,95% (95% BI van 2,31% tot 3,58%) in de groep die geen aspirine gebruikte versus 1,98% (95% BI van 1,44% tot 2,51%) in de groep met routinematig aspirinegebruik; dit kwam overeen met een absoluut risicoverschil (ARR) van 0,97% en een NNT van 103
- ARR over 10 jaar met routinematig aspirinegebruik nam af bij hogere leefstijlscores ($p < 0,001$ voor interactie)
 - ARR over 10 jaar met routinematig aspirinegebruik:
 - 1,28% (NNT=78) voor score 0 tot 1 (meest ongezonde levensstijl)
 - 0,61% (NNT=164) voor score 2
 - 0,65% (NNT=154) voor score 3
 - 0,11% (NNT=909) voor score 4 tot 5 (meest gezonde levensstijl)
- BMI en rookgedrag hadden het meeste invloed op ARR geassocieerd met aspirinegebruik.

Conclusie van de auteurs

Deze cohortstudie toont aan dat routinematig aspirinegebruik geassocieerd is met een grotere absolute risicoreductie van colorectale kanker bij personen met een minder gezonde levensstijl. De resultaten suggereren dat leefstijlfactoren nuttig kunnen zijn om personen te identificeren met een gunstiger risico-batenprofiel om met aspirine kanker te voorkomen.

Financiering van de studie

Fondsen van overheidsinstanties, universiteiten en deelnemende kankercentra.

Belangenconflict van de auteurs

Belangenconflicten met de industrie werden gerapporteerd door een van de auteurs.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

De auteurs voerden hun observationele studie uit op basis van twee prospectief verzamelde databanken die over een periode van dertig jaar risicofactoren verzamelden voor de ontwikkeling van chronische ziekten (vooral cardiovasculaire aandoeningen en kanker). Voor deze studie was er geen protocol die voorafging aan de gegevensverzameling. Gegevens over aspirine werden trouwens pas jaren na de start van beide studies toegevoegd. Voor de rapportering volgden de onderzoekers wel de aanbevelingen voor observationele epidemiologische studies (STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology). Gegevens werden verzameld via tweejaarlijkse vragenlijsten met een responspercentage van meer dan 90%. Omdat men zich voor blootstelling baseerde op zelfgerapporteerde gegevens is bias niet uitgesloten. Gevallen van colorectale kanker werden door de deelnemers gemeld via tweejaarlijkse vragenlijsten of via familieleden, overlijdensregisters en overlijdensakten. De auteurs gebruikten een score om de leefstijl te beoordelen op basis van vijf variabelen (BMI, alcoholconsumptie, fysieke activiteit, dieet en roken), waarbij men zich voor de inschatting van de gezonde of ongezonde eigenschappen baseerde op de literatuur. De afgeleide score van 0 tot 5 is niet gevalideerd voor het respectievelijke gewicht van elk van de variabelen. Nochtans blijkt de score geassocieerd te zijn met het risico van het ontwikkelen van colorectale kanker (6).

Beoordeling van de resultaten

De kenmerken van de populaties uit de twee Amerikaanse databanken, namelijk verpleegkundigen voor de NHS (vrouwen) en gezondheidswerkers voor de HPFS (mannen), vormt een bron van bias omdat het alleen om gezondheidsgerelateerde beroepsgroepen gaat. Het is daarom gevaarlijk om de resultaten te veralgemenen naar de algemene bevolking. Gegevens over indicaties voor het routinematig aspirinegebruik, waarvan de dosering na verloop van tijd ook varieerde, worden niet gerapporteerd en zijn waarschijnlijk ook nooit verzameld. Zo weten we niet of aspirine werd ingenomen voor primaire of secundaire preventie of in het kader van een aandoening. Men onderzocht evenmin systematisch de aanwezigheid van een erfelijke vorm van kanker. Daarnaast zijn de mogelijke ongewenste effecten van het aspirinegebruik niet opgevolgd. Hoewel de onderzoekers het aantal benodigde behandelingen met aspirine berekenden om het risico van colorectale kanker te verlagen (NNT), wat vooral voordelig was bij personen met een ongezonde levensstijl, ontbreekt het bewijsniveau van een gerandomiseerde prospectieve studie. Als clinicus mogen we de resultaten van de ASPREE-studie (Aspirin in Reducing Events in the Elderly) echter niet negeren. Deze studie werd uitgevoerd in een andere populatie (ouderen) en toonde namelijk geen voordeel van dagelijks 100 mg aspirine versus placebo op vlak van globale overleving. Er was echter wel een verhoogd risico van ernstige bloedingen en een significante toename van kankersterfte (7,8). En in een subgroepanalyse stelde men met aspirine een verhoogd risico van sterfte door colorectale kanker vast. De hier geanalyseerde observationele studie kan dus alleen als exploratief worden beschouwd. De resultaten moeten nog bevestigd of weerlegd worden door een gerandomiseerde studie alvorens we aspirineprofylaxe kunnen aanbevelen voor leefstijlgebonden colorectale kanker.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

De Amerikaanse richtlijnen uit 2016 van de US Preventive Services Task Force waren pro preventief gebruik van aspirine voor colorectale kanker, maar op basis van een nieuwe systematische review gepubliceerd in 2022 zijn ze voorzichtiger geworden (9,10). Als argument halen ze het beperkte bewijs aan in klinische studies over de voordelen van aspirine voor de preventie van colorectale kanker. Resultaten zijn bovendien afhankelijk van de duur van de follow-up en blijken alleen statistisch significant te zijn tijdens een langdurige observationele follow-up die verder reikt dan de opvolgperiode in gerandomiseerde studies. ESMO, de Europese vereniging voor medische oncologie, beveelt aan te wachten op de resultaten van gerandomiseerde studies vooraleer aspirine preventief aan risicopersonen voor te schrijven (11).

Besluit van Minerva

Uit deze cohortstudie kunnen we besluiten dat routinematig gebruik van aspirine geassocieerd was met een absolute afname van het risico van colorectale kanker bij personen met een ongezondere levensstijl. Dat resultaat werd vooral bepaald door een absolute risicoreductie bij personen met een hogere BMI die meer rookten. De resultaten ondersteunen het rekening houden met leefstijlfactoren om personen te identificeren die een gunstiger risico-batenprofiel hebben voor kankerpreventie met aspirine. Er zijn echter gegevens met meer bewijskracht nodig, zoals uit gerandomiseerde studies, om aspirine ter preventie van colorectale kanker aan te bevelen aan risicopersonen.

Referenties

1. La Rédaction Minerva. Aspirine voor de preventie van sommige vormen van kanker (met metastasen) ? Minerva Duiding 28/01/2013.
2. Algra AM, Rothwell PM. Effects of regular aspirin on long-term cancer incidence and metastasis: a systematic comparison of evidence from observational studies versus randomized trials. *Lancet Oncol* 2012;13:518-27. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70112-2
3. Sculier JP. Chemopreventie na curatieve behandeling van colorectale kanker ? Minerva Duiding 15/04/2018.
4. Dulai PS, Singh S, Marquez E, et al. Chemoprevention of colorectal cancer in individuals with previous colorectal neoplasia: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2016;355:i6188. DOI: 10.1136/bmj.i6188
5. Sikavi DR, Wang K, Ma W, et al. Aspirin use and incidence of colorectal cancer according to lifestyle risk. *JAMA Oncol* 2024;10:1354-61. DOI: 10.1001/jamaoncol.2024.2503
6. Wang K, Ma W, Wu K, et al. Healthy lifestyle, endoscopic screening, and colorectal cancer incidence and mortality in the United States: a nationwide cohort study. *PLoS Med* 2021;18:e1003522. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003522
7. McNeil JJ, Woods RL, Nelson MR, et al. Effect of aspirin on disability-free survival in the healthy elderly. *N Engl J Med* 2018;379:1499-508. DOI: 10.1056/NEJMoa1800722
8. McNeil JJ, Nelson MR, Woods RL, et al. Effect of aspirin on all-cause mortality in the healthy elderly. *N Engl J Med* 2018;379:1519-28. DOI: 10.1056/NEJMoa1803955
9. Bibbins-Domingo K, U.S. Preventive Services Task Force. 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. DOI: 10.7326/M16-0577
10. Guirguis-Blake JM, Evans CV, Perdue LA, et al. Aspirin use to prevent cardiovascular disease and colorectal cancer: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2022;327:1585-97. DOI: 10.1001/jama.2022.3337
11. Argilés G, Tabernero J, Labianca R, et al. Localised colon cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2020;31:1291-305. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.06.022