

Schützen Statine vor Dickdarmkrebs?

Ergebnisse einer Fallkontrollstudie

Statine sind mehr als nur Lipidsenker. Ihnen werden heute verschiedene weitere Eigenschaften zugesprochen, darunter auch eine mögliche Kanzeroprotektion. Bisherige Studien konnten diesbezüglich aber keine Klarheit schaffen. Jetzt nährt eine israelische Studie bescheidene Hoffnungen, Statine könnten womöglich vor Dickdarmkrebs schützen.

NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

Das Kolonkarzinom ist einer der häufigsten Tumore des Menschen. Weltweit waren im Jahr 2002 über eine Million Menschen erkrankt, im selben Jahr gingen eine halbe Million Todesfälle auf das Konto des Dickdarmkrebses. Allerdings glauben viele Experten, dass diese hohe Todesrate abwendbar wäre, wenn konsequent Früherkennung betrieben würde und operative Verfahren frühzeitig zum Einsatz kämen. Immerhin braucht der Tumor, davon geht man heute aus, 10 bis 20 Jahre Entwicklungszeit – eigentlich lange genug, um ihn zu entdecken. Möglicherweise lässt sich Darmkrebs bis zu einem gewissen Grad auch medikamentös verhindern oder aufhalten. Es gibt verschiedene Substanzen, denen eine präventive Wirksamkeit zugesprochen wird. Kandidaten sind unter anderem Aspirin, Celecoxib, Selen, die Hormonersatztherapie und Kaliumcarbonat. In diese Liste können sich womöglich auch die Statine einreihen, jene Medikamente, die heute bei kardiovaskulären Erkrankungen buchstäblich in aller Munde sind und von denen man bereits in anderer Hinsicht erwünschte Nebenwirkungen vermutete. So gab es Anhaltspunkte, dass Statine die Demenz günstig beeinflussen, auch bei Multipler Sklerose vermutet man eine Wirkung – allerdings sind die Daten bis jetzt allzu vorläufig, im Fall der Demenz hat sich die Anfangszuversicht durch ungünstige Studien merklich eingetrübt.

Merksätze

- In der Fallkontrollstudie war das Risiko für Kolorektalkrebs um 47 Prozent geringer bei Personen, die über mehrere Jahre Statine eingenommen hatten.
- Aufgrund der störanfälligen Methodik sind die Ergebnisse aber mit Zurückhaltung zu interpretieren. Sie bedürfen der Bestätigung durch prospektive Untersuchungen.
- Es ist aber zu vermuten, dass die Reduktion des individuellen (absoluten) Krebsrisikos durch Statin-Langzeiteinnahme allenfalls gering ausfällt.

Ähnlich unklar ist die Situation auch in Bezug auf das Potenzial zur Krebsprävention. Viele Studien, die kardiovaskulär ausgerichtet waren, haben auch die Krebsinzidenz erfasst – mit divergierenden Ergebnissen: In manchen Untersuchungen war die Krebsrate erhöht, in anderen verringert. Allen Studien gemein ist der Umstand, dass die Zahl der registrierten Krebserkrankungen gering war und sich weit reichende Schlüsse schon aus statistischen Gründen verboten.

Eine israelische Forschergruppe hat nun versucht, den Kenntnisstand in dieser Frage zu verbessern. Sie konzipierte eine (retrospektive) Fallkontrollstudie, in der sie fast 2000 israelische Patienten mit kolorektalem Krebs mit einer fast gleich grossen Zahl von Kontrollpersonen verglich. Bei diesem Studienverfahren wird versucht, anhand möglichst vieler Parameter eine Vergleichbarkeit der Gruppen herzustellen, hier etwa in puncto Alter, Geschlecht, Medikamenteneinnahme, Begleiterkrankungen, Familienanamnese, körperlicher Aktivität oder Ernährung. Um den Einfluss der Statine zu eruieren, wurden die Teilnehmer sehr genau nach der Einnahme dieser Medikamente befragt.

Das relative Risiko sinkt um fast 50 Prozent

Die Auswertung der Ergebnisse zeigte nun ein überraschend eindeutig klingendes Ergebnis: Das relative Risiko war um 47 Prozent bei den Probanden reduziert, die über fünf Jahre

Statine eingenommen hatten – ein Befund, der auch nach Berücksichtigung verschiedener Hintergrundvariablen respektive anderer Risikofaktoren bestehen blieb.

«Unsere Daten zeigen, dass eine starke inverse Beziehung besteht zwischen dem Risiko von Kolorektalkrebs und der Langzeiteinnahme von Statinen», lautet das Fazit der Autoren. Auf der Grundlage dieser Untersuchung liessen sich 20 Fälle von Darmkrebs pro 100 000 Menschen verhindern. Die übliche Kolonkarzinominzidenz beträgt in Israel 42 pro 100 000.

Bei Menschen mit normalem Krebsrisiko müssten somit fast 5000 mit einem Statin behandelt werden, um 1 Fall eines kolorektalen Krebses zu verhindern. Bei Menschen mit hohem Risiko halbiert sich nach diesen Berechnungen die Zahl.

Die Autoren machen allerdings auch unmissverständlich klar, dass eine Fallkontrollstudie keine ausreichende Sicherheit über die wahre therapeutische Ausbeute erlaubt. Sie liefere aber starke Argumente dafür, diese Art der Chemoprävention nun in gezielten prospektiven Untersuchungen auf ihren Wert zu überprüfen. Unterdessen lässt sich bereits sagen, dass für den möglichen kanzeroprotektiven Nutzen die Lipidsenkung selbst keine Rolle spielt, vielmehr werden andere Eigenschaften dieser Substanzen verantwortlich gemacht. Dafür spricht auch die Tatsache, dass andere Lipidsenker keinen vergleichbaren Einfluss auszuüben scheinen.

In einem Kommentar in derselben Zeitschrift zeigen sich Ernest Hawk und Jaye L. Viner überrascht, dass die vermuteten medikamentösen Effekte bereits nach fünf Jahren zu beobachten waren. «Die Statine scheinen demnach rasch aktiv zu werden, wenn man den langen Entwicklungszeitraum des Tumors in Rechnung stellt», meinen sie. Die Stärke der Studie sei die gut ausgewählte Population und die Verifikation der Einnahme von Pravastatin und Simvastatin. «Inwieweit die Studie aber die klinische Realität abbildet, welche Patienten wirklich profitieren,

wie lange die Statine eingenommen werden müssen und in welcher Dosierung, all diese Fragen bleiben in einer solchen Retrospektivanalyse unbeantwortet», geben die Kommentatoren zu bedenken.

Dafür, dass an der Krebsprävention etwas dran sein könnte, sprechen immerhin Befunde aus der Grundlagenforschung, die bereits mehr als zehn Jahre zurückreichen. In-vitro- und In-vivo-Studien legen nämlich Einflüsse von Statinen auf die Karzinogenese nahe. Die Medikamente hemmen beispielsweise die Angiogenese sowie die Metastasierung, und sie unterstützen die Apoptose.

Dennoch, so meinen Autoren wie Kommentatoren, sei es zu früh, den Einsatz von Statinen ausserhalb klinischer Studien zu diesem Zwecke zu empfehlen.

Ohne prospektive Studien sei die Frage der Krebsprävention nicht zu klären. Im Lichte der Tatsache, dass immer breitere Bevölkerungsschichten mit einem Statin behandelt werden, sollte eine plazebokontrollierte Studie bald möglich sein, in der auch weitere Erkrankungen systematisch geprüft würden, meinen Hawk und Viner. Solche Untersuchungen seien geeignet, das überkommene «one drug – one disease»-Modell zu überwinden. ■

Jenny N. Poynter, et al.: Statins and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 2184-2192.

Ernest Hawk, Jaye L. Viner: Statins and cancer – beyond the «one drug, one disease» model. *N Engl J Med* 2005; 352: 2238-2239.

Uwe Beise

Interessenlage: Die Studie wurde unter anderem von den National Institutes of Health (NIH) und vom National Cancer Institute unterstützt.