

# NSAR-Einnahme senkt das Risiko für Mundhöhlenkrebs

Die Behandlung mit nicht steroidalen Antirheumatika (NSAR) scheint vor bestimmten Krebsarten zu schützen. So belegt eine Studie aus Norwegen, dass Raucher, die über längere Zeit NSAR einnehmen, seltener an Mundhöhlenkrebs erkranken. Andererseits steigt unter NSAR-Therapie aber das kardiovaskuläre Risiko.

## THE LANCET

Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle haben eine schlechte Prognose, daran hat sich in den letzten drei Jahrzehnten nichts Wesentliches geändert. Tabakrauchen ist der wichtigste Risikofaktor für diese Erkrankung. Besonders gefährdet sind Patienten, die eine aneuploide orale Leukoplakie (Präkanzerose) aufweisen: Ihr Risiko, ein Mundhöhlenkarzinom zu entwickeln, beträgt 80 Prozent. Die Rezidivrate ist hoch, und 70 Prozent der Patienten sterben innerhalb von fünf Jahren. Eine komplette chirurgische Exzision kann bei aneuploider oraler Leukoplakie das Risiko eines aggressiven, tödlich verlaufenden Karzinoms nicht senken. Nikotinabstinenz bietet einen gewissen Schutz, ist jedoch schwer zu erreichen beziehungsweise dauerhaft durchzuhalten.

Cyclooxygenase (COX)-Enzyme scheinen über verschiedene Mechanismen zur Entstehung von Mundhöhlenkrebs beizutragen. Beispielsweise wurden in malignen und prämaligen Läsionen erhöhte Konzentrationen an Prostaglandin E<sub>2</sub> nachgewiesen, die Folge einer Überexpression von COX-2 sind. Prostaglandin E<sub>2</sub> kann die Zellproliferation und Angiogenese stimulieren und die Apoptose sowie die Immunüberwachung hemmen. NSAR inhibieren die COX-Aktivität und schützen – zumindest im Tiermodell – vor Mundhöhlenkrebs. Beobachtungsstudien weisen darauf hin, dass die Anwendung von NSAR vor bestimmten Krebsarten schützt.

## Merksätze

- Die Langzeitanwendung von NSAR geht mit einer reduzierten Inzidenz an Mundhöhlenkrebs einher – auch bei aktiven Rauchern.
- Jedoch erhöht die langfristige Behandlung mit NSAR die kardiovaskuläre Mortalität.
- Nutzen und Risiken einer Langzeitgabe von NSAR müssen sorgfältig gegeneinander abgewogen werden.

Um herauszufinden, ob bei aktiven Rauchern und Exrauchern ein Zusammenhang zwischen der langfristigen Gabe von NSAR und dem Risiko von Mundhöhlenkarzinomen besteht, führte das Team um Jon Sudbø vom Norwegian Radium Hospital, Oslo, eine bevölkerungsbasierte Studie durch.

## Methodik

Bei der vorliegenden Untersuchung handelt es sich um eine eingebettete Fall-Kontroll-Studie, die Daten einer bevölkerungsbasierten Datenbank (Cohort of Norway, CONOR) verwendete. Diese Daten wurden im Rahmen eines Gesundheits-Surveys in ganz Norwegen prospektiv erhoben.

Von den 123 234 aktiven Teilnehmern des Gesundheits-Surveys wurden 9241 als starke Raucher ( $\geq 15$  pack-years) eingestuft, und die Untersucher gingen davon aus, dass diese Probanden ein hohes Risiko für Mundhöhlenkrebs aufwiesen. Für die Fall-Kontroll-Studie wurden 454 starke Raucher (279 Männer, 175 Frauen) identifiziert, die zwischen 1975 und 2004 Mundhöhlenkrebs beispielsweise im Bereich der Zunge oder am Mundboden entwickelt hatten. 454 starke Raucher ohne Krebs-erkrankung dienten als Kontrollgruppe. Mithilfe der CONOR-Daten und mittels Daten aus einem Zentralregister konnte festgestellt werden, ob und wie lange die Studienteilnehmer mit NSAR behandelt worden waren.

## Ergebnisse

Von den insgesamt 908 Patienten und Kontrollpersonen hatten 29 Prozent NSAR und 9 Prozent Paracetamol über einen Zeitraum von mindestens sechs Monaten eingenommen. Die übrigen 62 Prozent hatten weder NSAR noch Paracetamol über längere Zeit angewandt. Zu den konsumierten NSAR zählten niedrig dosierte Acetylsalicylsäure (zur Prävention einer koronaren Herzkrankheit), Ibuprofen, Naproxen, Indometacin, Piroxicam und Ketoprofen (zur Behandlung von Schmerzen aufgrund einer rheumatoiden Arthritis oder anderer Erkrankungen des Bewegungsapparats).

Sowohl die länger dauernde Applikation von Paracetamol als auch von NSAR reduzierte das Risiko für Mundhöhlenkrebs, wobei dieser Zusammenhang für Paracetamol nicht signifikant war. Je nach Dauer der NSAR-Anwendung wurden verschiedene Hazard Ratios (HR) beobachtet: Sie betragen bei einer Behandlungsdauer unter 5 Jahren 0,53, bei einer Behandlungsdauer zwischen 5 und 10 Jahren 0,68, bei einer Behandlungsdauer zwischen 10 und 15 Jahren 0,61 und bei einer Behandlungsdauer über 15 Jahren 0,30. Bei einer mehr als 15-jährigen Anwendungsdauer wurde also die niedrigste HR für Mundhöhlenkrebs mit der höchsten Signifikanz dokumentiert. Zwischen den verschiedenen NSAR gab es keine signifikanten Unterschiede. Die Einnahme von NSAR reduzierte bei allen Rauchern das Risiko für Mundhöhlenkrebs, doch der protektive Effekt war bei starken Rauchern ausgeprägter. Wurde das Rauchen aufgegeben, sank das Risiko für Mundhöhlenkrebs ebenfalls. Die Gesamt-HR für Mundhöhlenkrebs bei Exrauchern betrug 0,41. Obwohl die Applikation von NSAR das Risiko für Mundhöhlenkrebs senkte, konnte keine Verlängerung des Gesamtüberlebens beobachtet werden. 16 Prozent der NSAR-Anwender, aber nur 7 Prozent der Nichtanwender und 5 Prozent der Paracetamol-Anwender starben an kardiovaskulären Komplikationen. Acetylsalicylsäure schien die kardiovaskuläre Mortalität nicht zu erhöhen. Im Gegensatz dazu wiesen Naproxen, Piroxicam, Ketoprofen, Indometacin und Ibuprofen HR zwischen 1,70 und 2,86 auf und Indometacin sowie Ibuprofen waren mit einer signifikanten Zunahme der kardiovaskulären Mortalität assoziiert. Die Anwendung von Paracetamol ging mit einer nicht signifikanten Reduktion der kardiovaskulären Mortalität einher.

## Schlussfolgerungen

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie weisen darauf hin, dass die langfristige Anwendung von NSAR das Risiko für Mundhöhlenkrebs bei aktiven starken Rauchern und Exrauchern um etwa 50 Prozent senken kann, wobei der protektive Effekt mit demjenigen einer Nikotinabstinenz vergleichbar ist. NSAR sind vielversprechende Medikamente, die zur Krebsprävention bei Hochrisiko-Populationen wie beispielsweise Patienten mit aneuploider oraler Leukoplakie eingesetzt werden könnten. Bei aneuploider oraler Leukoplakie sind Krebsrisiko und Krebsmortalität extrem hoch, weswegen in dieser Population die Prävention gleichbedeutend mit Krebstherapie ist, betonen die Autoren. Eventuelle unerwünschte Wirkungen sind bei diesen Hochrisiko-Patienten eher akzeptabel als in einer Population mit niedrigem Risiko.

Studien, in denen NSAR zur Prävention von Mundhöhlenkrebs eingesetzt werden, sind geplant oder bereits initiiert. Die Teilnehmer dieser Studien müssen hinsichtlich möglicher kardiovaskulärer Nebenwirkungen sorgfältig überwacht werden, denn sie weisen nicht nur ein erhöhtes Risiko für Mundhöhlenkrebs, sondern auch für kardiovaskuläre Erkrankungen auf. Sicherheitshalber sollten Patienten mit manifesten kardiovaskulären Erkrankungen oder mit speziellen kardiovaskulären Risikofaktoren nicht an solchen Studien teilnehmen. In den nächsten Jahren werden diese Studien zeigen, ob NSAR die verheerenden Folgen von Mundhöhlenkrebs für die Patienten und ihre Familien sowie für das Gesundheitssystem reduzieren können. ■

Jon Sudbø (Department of Medical Oncology and Radiotherapy, The Norwegian Radium Hospital, Montebello, Oslo) et al.: Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of oral cancer: a nested case-control study. *Lancet* 2005; 366: 1359-1366.

*Andrea Wülker*

Interessenkonflikte: Einer der Autoren gibt an, als Berater für die Firma Pfizer gearbeitet zu haben, jedoch nicht in Zusammenhang mit der vorliegenden Studie.