

## **Studie: Kaffee kann das Wiederauftreten von Darmkrebs reduzieren**

Referenz Guercio BJ, Sato K, Niedzwiecki D, et al. Kaffeekonsum, Rezidiv und Sterblichkeit bei Dickdarmkrebs im Stadium III: Ergebnisse aus CALGB 89803 (Alliance). J Clin Oncol. 17. August 2015. [Epub ahead of print] Design Prospektive Beobachtungsstudie eingebettet in eine randomisierte Studie Teilnehmer Teilgenommen haben Personen mit Dickdarmkrebs (N=953), die bereits an einer separaten, vom National Cancer Institute gesponserten, randomisierten klinischen Studie teilgenommen haben, in der zwei Chemotherapieschemata verglichen wurden. Alle Patienten hatten Dickdarmkrebs im Stadium III, wurden einer vollständigen chirurgischen Resektion unterzogen, hatten keine Anzeichen von Fernmetastasen und waren insgesamt bei relativ guter Gesundheit (0 bis 2 auf der Eastern &hellip;



### **Referenz**

Guercio BJ, Sato K, Niedzwiecki D, et al. Kaffeekonsum, Rezidiv

und Sterblichkeit bei Dickdarmkrebs im Stadium III: Ergebnisse aus CALGB 89803 (Alliance). *J Clin Oncol.* 17. August 2015. [Epub ahead of print]

## **Design**

Prospektive Beobachtungsstudie eingebettet in eine randomisierte Studie

## **Teilnehmer**

Teilgenommen haben Personen mit Dickdarmkrebs (N=953), die bereits an einer separaten, vom National Cancer Institute gesponserten, randomisierten klinischen Studie teilgenommen haben, in der zwei Chemotherapieschemata verglichen wurden. Alle Patienten hatten Dickdarmkrebs im Stadium III, wurden einer vollständigen chirurgischen Resektion unterzogen, hatten keine Anzeichen von Fernmetastasen und waren insgesamt bei relativ guter Gesundheit (0 bis 2 auf der Eastern Cooperative Oncology Group Scale). Alle geeigneten Teilnehmer hatten auch eine angemessene Knochenmark-, Nieren- und Leberfunktion. Zu den Ausschlusskriterien gehörten falsche/unvollständige Fragebogenergebnisse, Wiederauftreten von Krebs oder Tod jeglicher Ursache innerhalb von 3 Monaten nach dem Ausfüllen des Fragebogens und extrem hohe oder extrem niedrige Kalorienzufuhr (4200 kcal/Tag für Männer; 3500 cal/d für Frauen).

## **Zielparameter**

Ein Fragebogen zur Ernährungshäufigkeit wurde in der Mitte der adjuvanten Behandlung von Dickdarmkrebs (Q1, ungefähr 4 Monate nach der Operation) und 6 Monate nach Abschluss der Behandlung (Q2, 14 Monate nach der Operation) ausgegeben. Die Teilnehmer wurden über den Konsum von koffeinhaltigem Kaffee, entkoffeiniertem Kaffee, nicht-kräuterhaltigem Tee, Kräutertee, koffeinhaltigen Erfrischungsgetränken und

Schokolade befragt. Es gab 5 Häufigkeitskategorien für Gesamtkaffee, koffeinhaltigen Kaffee und Tee (0, 4 c/d). Entkoffeinierter Kaffee hatte 3 Häufigkeitskategorien (0, 2 c/d), um die statistische Aussagekraft zu erhalten.

Der primäre Endpunkt war das krankheitsfreie Überleben, das als Zeit vom Abschluss von Q1 bis zum Rezidiv, dem Auftreten einer neuen primären Darmkrebläsion oder dem Tod jedweder Ursache definiert wurde. Zu den sekundären Ergebnisparametern gehörte das Gesamtüberleben (OS), das als die Zeit vom Abschluss von Q1 bis zum Tod jeglicher Ursache definiert war. Das rezidivfreie Überleben, d. h. die Zeit vom Abschluss von Q1 bis zum Rezidiv oder Auftreten einer neuen primären Dickdarmkrebläsion, wurde ebenfalls bewertet.

Die ursprüngliche klinische Studie, in der diese Beobachtungsstudie durchgeführt wurde, fand keinen Unterschied im Ergebnis zwischen den Armen, sodass alle Patienten für diese Analyse gepoolt werden konnten, ohne Bedenken hinsichtlich einer Behandlung als Confounder. Die mediane Nachbeobachtungszeit von Q1 bis zum Abschluss betrug 7,3 Jahre.

## **Wichtige Erkenntnisse**

Insgesamt war eine Erhöhung des Gesamtkaffeeconsums mit einer signifikanten Verringerung des Rückfall- oder Sterblichkeitsrisikos verbunden, nachdem andere Prädiktoren für das Wiederauftreten von Krebs bereinigt wurden.

Während dieser Zeit hatten 329 der 953 Teilnehmer ein Wiederauftreten oder eine neue primäre Darmkrebläsion.

Davon starben 288 an ihrer Krankheit. Sechsdreißig Teilnehmer starben an anderen Ursachen und ohne Anzeichen von Dickdarmkrebs.

Im Vergleich zu Abstinenzlern hatten diejenigen, die mehr als 4 Tassen Kaffee pro Tag (koffeiniert plus entkoffeiniert) konsumierten, ein um 41 % geringeres Rückfallrisiko (Hazard Ratio [HR]:0,59;  $P=0,003$ ). Eine Erhöhung der Gesamtaufnahme von Kaffee war auch mit einer signifikanten Verbesserung des OS verbunden ( $P=0,008$ ).

Insbesondere koffeinhaltiger Kaffee zeigte eine noch stärkere Risikominderung. Im Vergleich zu Abstinenzlern hatten diejenigen, die mehr als 4 Tassen koffeinhaltigen Kaffee pro Tag konsumierten, ein um 51 % geringeres Rückfall- oder Sterblichkeitsrisiko (HR: 0,49;  $P=0,003$ ).

Die Gesamtkoffeinaufnahme war ebenfalls mit einem Nutzen verbunden. Es gab eine 35-prozentige Reduzierung von Rezidiven und Mortalität im höchsten gegenüber dem niedrigsten Quintil der Koffeinaufnahme (HR: 0,65,  $P=0,005$ ).

Weder die Aufnahme von nicht-kräuterhaltigem Tee noch entkoffeiniertem Kaffee war mit den Behandlungsergebnissen der Patienten verbunden. Die Ergebnisse blieben unverändert, wenn sie um zuckergesüßte Getränke, diätetische glykämische Belastung, westliche vs. umsichtige Ernährungsgewohnheiten oder körperliche Aktivität bereinigt wurden.

## Implikationen üben

Es wird geschätzt, dass 1 von 20 Amerikanern im Laufe seines Lebens an Darmkrebs erkrankt.<sup>1</sup> Es ist nach Lungenkrebs die zweithäufigste Ursache für Krebstodesfälle insgesamt. (Wenn nach Geschlecht analysiert, sind Prostata- und Brustkrebs die zweithäufigste Ursache und Darmkrebs ist die dritte.)

Trotz dieser düsteren Tatsachen hat Darmkrebs eine lobenswerte Auszeichnung innerhalb der Onkologie: Todesfälle durch Darmkrebs sind seit über 20 Jahren rückläufig.<sup>2</sup> Dies ist vor allem auf die frühere Erkennung durch Darmspiegelungen und den besseren Zugang zur Behandlung zurückzuführen. Im Januar 2014 gab es in den Vereinigten Staaten ungefähr 1,3 Millionen Menschen mit einer Vorgeschichte von Darmkrebs.<sup>3</sup> Die Wahrscheinlichkeit, dass Hausärzte Patienten mit Darmkrebs in der Vorgeschichte in ihren Praxen sehen, ist ziemlich hoch und wächst weiter.

Die Wahrscheinlichkeit, dass Hausärzte Patienten mit Darmkrebs in der Vorgeschichte in ihren Praxen sehen, ist ziemlich hoch und wächst weiter.

Die vorliegende Publikation scheint die erste prospektive Studie zu Kaffeekonsum und Wiederauftreten oder Überleben von Dickdarmkrebs zu sein. Systematische Übersichten zu Darmkrebs und Kaffeekonsum waren inkonsistent, was auf eine umgekehrte Assoziation hindeutet<sup>4</sup> oder keine statistisch signifikante Beziehung.<sup>5</sup> Die aktuelle Veröffentlichung deutet darauf hin, dass es einen umgekehrten Zusammenhang zwischen Kaffeekonsum und sowohl dem Wiederauftreten von

Dickdarmkrebs als auch OS gibt.

Wenn Kaffee die Rezidivrate senkt, was ist der Mechanismus? Es gibt 2 breite Möglichkeiten. Entweder gibt es systemische Wirkungen, wie den Einfluss von Kaffee auf die Insulin- und Glukosekontrolle, oder es gibt sekundäre Pflanzenstoffe in der Kaffeebohne, die direkt auf Krebs- und/oder Immunzellen wirken.

Dickdarmkrebs ist stark mit einem übermäßigen Energiehaushalt verbunden, insbesondere mit Fettleibigkeit, Insulinämie und Typ-2-Diabetes.<sup>6</sup> Es ist bekannt, dass Kaffee das Risiko für Typ-2-Diabetes senkt<sup>7,8</sup> Insulin zu senken,<sup>9</sup> und den Adeponektinspiegel erhöhen.<sup>10</sup> Die Autoren der untersuchten Studie stellten die Hypothese auf, dass diese günstigen Wirkungen von Kaffee auf Insulin und Energiebilanz das Ergebnis bei Patienten mit Darmkrebs in der Vorgeschichte beeinflussen könnten. Während die Studie keine Blutzuckerparameter per se bewertete, ist es plausibel, dass der offensichtliche Nutzen von Kaffee auf das Ergebnis auf seine bekannten Auswirkungen auf eine verbesserte Energiekontrolle und -nutzung zurückzuführen ist.

Die überschüssige Energiebilanz wird jedoch weitgehend durch Ernährung und Bewegung beeinflusst. Es ist faszinierend, dass zuckergesüßte Getränke, die glykämische Belastung und Bewegung die Ergebnisse in dieser Studie nicht veränderten. Dies impliziert, dass möglicherweise ein anderer Mechanismus am Werk ist. Tatsächlich können in Kaffeebohnen enthaltene Phytochemikalien insbesondere bei Darmkrebs direkte krebshemmende Wirkungen haben.

In einem Mausmodell für Dickdarmkrebs wurde festgestellt, dass die phenolischen sekundären Pflanzenstoffe aus Kaffee (Kaffeensäure und Chlorogensäure) die Metastasierung in der Lunge verringern.<sup>11</sup> In der gleichen Studie, bei der reseziertes Dickdarmkrebsgewebe von 20 Teilnehmern (10 Kaffeetrinker, 10 Nicht-Kaffeetrinker) verwendet wurde, kam es bei denjenigen, die Kaffee konsumierten, zu einer Hemmung des erforderlichen Wachstumswegs, an dem ERK beteiligt war. Dies impliziert, dass es eine direkte Hemmung intrazellulärer Wachstumssignale durch Kaffeebestandteile gibt. In dieser Studie war die Wirkung unabhängig vom Koffeingehalt, da 6 der 10 Kaffeetrinker entkoffeinierten Kaffee konsumierten.

In einer Fall-Kontroll-Studie, die darauf abzielte, relevante Biomarker für den Kaffeekonsum zu identifizieren, wurden 251 Darmkrebspatienten und 247 passende Kontrollen verglichen. Es gab 29 Serummetaboliten, die am engsten mit dem Kaffeekonsum korrelierten. Insbesondere drei Metaboliten – Theophyllin, Koffein und Paraxathin – wurden umgekehrt mit Darmkrebs in Verbindung gebracht.<sup>12</sup>

Wie immer können in Beobachtungsstudien alle damit verbundenen Risiken und/oder Vorteile ein Ersatz für andere Verhaltensweisen sein, die das Ergebnis beeinflussen. Interessant an der untersuchten Studie ist, dass diejenigen, die am meisten Kaffee konsumierten, eher Raucher mit einer kalorienreicheren Ernährung und einem weniger umsichtigen Ernährungsmuster waren. Sie waren jedoch auch körperlich aktiver und ernährten sich tendenziell niedriger glykämisch. Zusammengenommen bekräftigen diese Confounder die Schlussfolgerung, dass es tatsächlich der Kaffee-/Koffeinkonsum ist, der Vorteile bringt.

Wie bei allen Interventionen müssen die Risiken des Kaffeekonsums gegen den Nutzen abgewogen werden. Magengeschwüre, Bluthochdruck oder Angstzustände sind einige Zustände in der Vorgeschichte eines Patienten, die den Konsum von koffeinhaltigem Kaffee ausschließen können. Angesichts des offensichtlichen Nutzens, der aus dieser Studie hervorgeht, sollten wir jedoch Patienten nicht entmutigen, die Kaffee ohne offensichtliche Folgen genießen. Während wir bei jedem Patienten den Unterschied zwischen Gebrauch und Missbrauch von Koffein oder Kaffee feststellen, sollten wir den aktuellen Stand der Evidenz für alle möglichen Maßnahmen weitergeben, die das Risiko eines Rückfalls verringern können. Unsere Ratschläge zum Thema Kaffee mögen den Vermutungen vieler Patienten widersprechen, aber die Übermittlung von Beweisen, insbesondere wenn sie unerwartet sind, ist ein wertvoller Teil unseres Dienstes als Praktiker.

1. Amerikanische Krebs Gesellschaft. Was sind die wichtigsten Statistiken über Darmkrebs? Verfügbar um: <http://www.cancer.org/cancer/colonandrectumcancer/detailedguide/colorectal-cancer-key-statistics>. Abgerufen am 29. September 2015.
2. Siegel R, Desantis C, Jemal A. Darmkrebsstatistik, 2014. *CA Krebs J Clin*. 2014;64(2):104-117.
3. DeSantis CE, Lin CC, Mariotto AB, et al. Krebsbehandlungs- und Überlebensstatistik, 2014. *CA Krebs J Clin*. 2014;64(4):252-271.
4. Li G, Ma D, Zhang Y, Zheng W, Wang P. Kaffeekonsum und Darmkrebsrisiko: eine Metaanalyse von Beobachtungsstudien. *Öffentliche Gesundheit Nutr*. 2013;16(2):346-357.
5. Je Y, Giovannucci E. Kaffeekonsum und Gesamtsterblichkeit: eine Metaanalyse von zwanzig

- prospektiven Kohortenstudien. *Br J Nutr.* 2014;111(7):1162-1173.
6. Moghaddam AA, Woodward M, Huxley R. Adipositas und Darmkrebsrisiko: eine Metaanalyse von 31 Studien mit 70.000 Ereignissen. *Biomarker für Krebs-epidemien Prev.* 2007;16(12):2533-2547.
  7. Bhupathiraju SN, Pan A, Manson JE, Willett WC, van Dam RM, Hu FB. Veränderungen beim Kaffeekonsum und nachfolgendes Risiko für Typ-2-Diabetes: drei große Kohorten von US-Männern und -Frauen. *Diabetologie.* 2014;57(7):1346-1354.
  8. Ding M, Bhupathiraju SN, Chen M, van Dam RM, Hu FB. Konsum von koffeinhaltigem und entkoffeiniertem Kaffee und das Risiko für Typ-2-Diabetes: eine systematische Überprüfung und eine Dosis-Wirkungs-Metaanalyse. *Diabetes-Behandlung.* 2014;37(2):569-586.
  9. Wu, Tianying et al. Wu T1, Willett WC, Hankinson SE, Giovannucci E. Koffeinhaltiger Kaffee, entkoffeiniertes Kaffee und Koffein in Bezug auf Plasma-C-Peptid-Spiegel, ein Marker für die Insulinsekretion, bei US-Frauen. *Diabetes-Behandlung.* 2005 Jun;28(6):1390-1396.
  10. Williams CJ, Fargnoli JL, Hwang JJ, et al. Kaffeekonsum ist mit höheren Plasma-Adiponectin-Konzentrationen bei Frauen mit oder ohne Typ-2-Diabetes verbunden: eine prospektive Kohortenstudie. *Diabetes-Behandlung.* 2008;31(3):504-507.
  11. Kang NJ, Lee KW, Kim BH, et al. Kaffee-Phenol-Phytochemikalien unterdrücken die Metastasierung von Dickdarmkrebs, indem sie auf MEK und TOPK abzielen. *Karzinogenese.* 2011;32(6):921-928.
  12. Guertin KA, Loftfield E, Boca SM, et al. Serum-Biomarker des gewohnheitsmäßigen Kaffeekonsums können einen Einblick in den Mechanismus geben, der dem Zusammenhang zwischen Kaffeekonsum und Darmkrebs zugrunde liegt. *Bin J Clin Nutr.* 2015;101(5):1000-1011.

**Besuchen Sie uns auf: [natur.wiki](http://natur.wiki)**