

# Sind Angiotensin-Rezeptorblocker kanzerogen?



Prim. Univ.-Doz. Dr. Johann Auer

Angiotensin-Rezeptorblocker wurden 1995 in die Therapie der Behandlung der arteriellen Hypertonie eingeführt, wobei damals Losartan als erste Substanz zugelassen wurde. In weiterer Folge erhielten Valsartan, Candesartan, Irbesartan, Telmisartan, Olmesartan und Eprosartan die Zulassung für diese Indikation. Einzelne Vertreter dieser Substanzklasse sind, neben der Bluthochdruckbehandlung, auch für die Therapie der Herzinsuffizienz, der diabetischen Nephropathie und der kardiovaskulären Risikoreduktion zugelassen.

Initial wurden die Sartane überwiegend bei Patienten eingesetzt, die wegen einer Unverträglichkeit keine ACE-Hemmer erhalten konnten. Aufgrund der exzellenten Verträglichkeit dieser Substanzklasse, erfolgte jedoch eine sehr

breite Anwendung der Angiotensin-Rezeptorblocker in der Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen. Entsprechende Vorsicht in der Anwendung bzw. Kontraindikationen bestehen für die Substanzklasse in der Schwangerschaft, bei Nierenarterienstenose und fortgeschrittener chronischer Niereninsuffizienz. Weitere Sicherheitsbedenken wurden auch in Postmarketing-Studien nicht publiziert und regulatorische Behörden haben bislang kein Signal einer Zunahme der Tumorfrequenz unter Behandlung mit diesen Substanzen mitgeteilt.

Präklinische Kanzerogenitätsstudien an Nagetieren zeigten keinen Hinweis für ein gesteigertes kanzerogenes Risiko. Allerdings fanden sich in experimentellen Studien Hinweise für einen Einfluss

des Renin-Angiotensin-Systems (vermittelt durch Angiotensin-Typ-1- und -2-Rezeptoren) auf die Regulation der Zellproliferation, die Angiogenese und die Tumorprogression.

## Die CHARM-Studie

Im Rahmen der im Jahr 2003 publizierten CHARM-Studien wurde eine höhere Rate an Krebstodesfällen unter Angiotensin-Rezeptorblockertherapie im Vergleich zur Placebogruppe nachgewiesen. Ähnliche Beobachtungen wurden seither aus Einzelstudien nicht publiziert.

## Der Anlass der gegenwärtigen Diskussion

Im Juli 2010 wurde von Sipahi und Mitarbeitern aus Cleveland in der Zeitschrift „Lancet Oncology“ eine Metaanalyse randomisierter Studien hinsichtlich der Assoziation zwischen Angiotensin-Rezeptorblockern und Krebsrisiko publiziert. Neben dem Neuaufreten von Karzinomen als Hauptzielparameter wurden das Auftreten spezifischer Karzinome einzelner solider Organe und die Rate an Krebstodesfällen analysiert. Es wurden in dieser Analyse eine Reihe biomedizinischer Datenbanken einschließlich „Medline“, „Scopus“, dem „Cochrane Central Register of Controlled Trials“ und der „Cochrane Database of Systematic Reviews“ sowie die öffentliche Website der FDA bis November 2009 analysiert. Es konnten daraus letztlich neun Studien destilliert werden, wobei fünf Studien Auskunft über Neuaufreten von Karzinomen, fünf Studien Auskunft über Karzinome einzelner spezifischer solider

Abbildung 1a

Randomisierte kontrollierte Studien mit ARBs und Daten zu Tumoren (I)					
Anwendungsgebiet	Mittelwert / Median, Jahre	Patienten (N)	Medikation	Kontrolle	
<b>Studien mit neu aufgetretenen Tumoren, neu aufgetretenen soliden Tumoren und Krebssterblichkeit</b>					
LIFE (2002) <sup>4,30,36</sup>	Hypertonie	4,8	9 193	Losartan bis 100 mg (n = 4 605)	Atenolol bis 100 mg (n = 4 588)
ONTARGET (2008) <sup>8,29</sup>	Kardiovaskuläre Erkrankung* oder Diabetes mit Endorganschaden	4,7	25 620	Telmisartan 80mg (n = 8 542) oder Telmisartan 80mg + Ramipril 5mg (n = 8 502)	Ramipril 5 mg (n = 8 576)
TRANSCEND (2008) <sup>7,29</sup>	ACE-Hemmerintolerante Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung* oder Diabetes mit Endorganschaden	4,7	5 926	Telmisartan 80mg (n = 2 954)	Plazebo (n = 2 972)
PROFESS (2008) <sup>9,29</sup>	Z. n. (< 90 Tage) ischämischen Schlaganfall	2,5	20 332	Telmisartan 80mg (n = 10 146)	Plazebo (n = 10 186)
<b>Studien mit neu aufgetretenen soliden Tumoren und Krebssterblichkeit</b>					
CHARM-Overall (2003) <sup>5,31,32</sup>	Herzinsuffizienz	3,1	7 599	Candesartan bis 32 mg (n = 3 803)	Plazebo (n = 3 796)

\*Einschl. koronarer, peripherer oder zerebrovaskulärer Gefässerkrankungen  
The Lancet Online June 2010; DOI:10.1016/S1470-2045(10)70106-6

Organe gaben und acht Studien über Krebstodesfälle berichteten (Abbildung 1a & 1b).

Abbildung 1b

Zur Anfertigung der Metaanalyse wurde auf statistische Heterogenität mittels Cochran-Q-Statistik getestet. Abhängig von der Heterogenität innerhalb der herangezogenen Studien, wurden mehr oder weniger konservative Modelle zur Beurteilung des Risikos für Neuauftreten von Karzinomen verwendet. Um einen möglichen Survival-Bias zu berücksichtigen, wurde eine metaanalytische Hazard Ratio (HR) für Gesamtmortalität unter Verwendung der Hazard Ratio (HR) für „Tod jeglicher Ursache“ berechnet.

Zusätzliche Sensitivitätsanalysen (etwa nach Ausschluss von Patienten mit einer Karzinomanamnese zu Studienbeginn oder unter der Annahme, dass alle Neoplasmen, die in den CHARM-Studien berichtet wurden, als maligne eingestuft wurden) wurden zur Erhärtung und Bewertung der Analyseergebnisse durchgeführt. Die Ergebnisse der Metaanalyse sind in Abbildung 2 dargestellt. In separaten Analysen wurde das Neuauftreten von Karzinomen für alle inkludierten Studien bzw. separat auch für Studien mit Karzinom als präspezifizierten Endpunkt durchgeführt.

Insgesamt wurden publizierte Daten von 61.590 Patienten für die Beurteilung des Risikos des Neuauftretens von Karzinomen, 68.402 Patienten zur Beurteilung von Krebsfällen einzelner spezifischer solider Organe und 93.515 Patienten zur Beurteilung der gesamten Krebstodesfälle analysiert. Zur Errechnung des Risikos für Neuauftreten von Karzinomen, wurden überwiegend Studien herangezogen, bei denen Telmisartan zum Einsatz kam.

Eine Angiotensin-Rezeptorblockertherapie war in dieser Studie mit einem erhöhten Risiko für das Neuauftreten von Karzinomen assoziiert (7,2% vs. 6,0%), Risikorelation 1,08 (p = 0,016). In der gesonderten Analyse von Studien mit Krebs als präspezifiziertem Endpunkt, betrug die relative Risikoerhöhung 11% (p = 0,001). In den Analysen der Häufigkeit von Karzinomen unterschiedlicher solider Organe, konnte lediglich beim Lungenkarzinom eine höhere Rate in Assoziation mit Sartantherapie gezeigt werden (0,9% vs. 0,7%, p = 0,01; Abbildung 3).

In der Analyse der Krebstodesfälle konnte kein Unterschied zwischen Pati-

Randomisierte kontrollierte Studien mit ARBs und Daten zu Tumoren (II)					
Anwendungsgebiet	Mittelwert / Median, Jahre	Patienten (N)	Medikation	Kontrolle	
<b>Studien mit neu aufgetretenen Tumoren</b>					
TROPHY (2006) <sup>6</sup>	Prä-Hypertension	3,6	787	Candesartan 16mg (n = 391)	Plazebo (n = 381)
<b>Studien mit Angaben zur Krebssterblichkeit</b>					
VAL-HEFT (2001) <sup>34,42</sup>	Herzinsuffizienz	1,9	5 010	Valsartan bis 120mg b.i.d. (n = 2 511)	Plazebo (n = 2 499)
OPTIMAAL (2002) <sup>12</sup>	Akuter Myokard-Infarkt	2,7	5 477	Losartan bis 50 mg/d (n = 2 744)	Captopril bis 50 mg t.i.d. (n = 2 733)
VALIANT (2003) <sup>19,33</sup>	Akuter Myokard-Infarkt	2,1	14 626	Valsartan bis 80mg b.i.d. (n = 4 885) oder Valsartan bis 40 mg b.i.d. + Captopril bis 25 mg t.i.d. (n = 4 862)	Captopril bis 25mg t.i.d. (n = 4 879)

\*Einschl. koronarer, peripherer oder zerebrovaskulärer Gefässerkrankungen  
The Lancet Online June 2010; DOI:10.1016/S1470-2045(10)70106-6

Abbildung 2

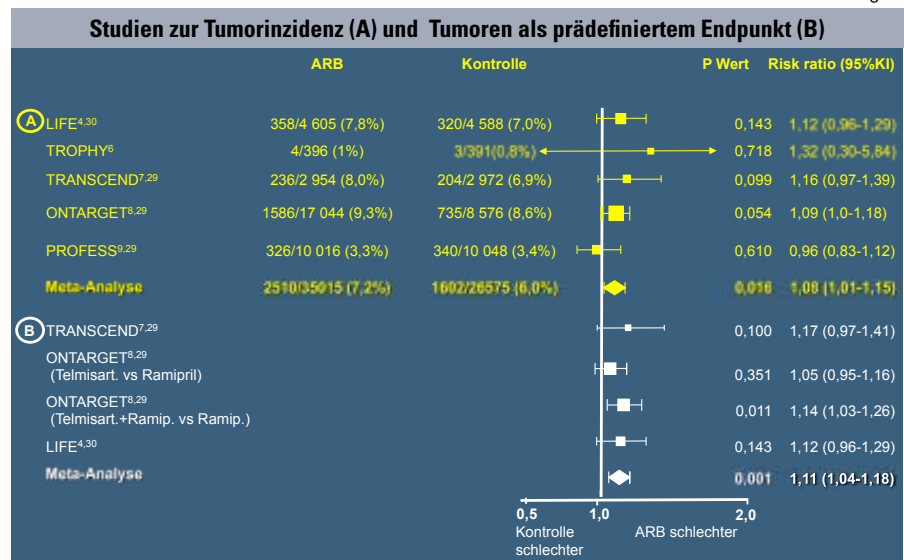
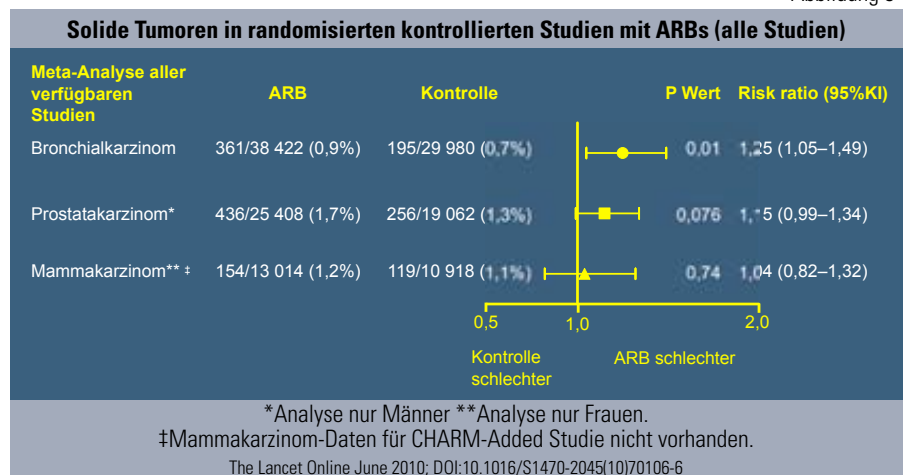


Abbildung 3

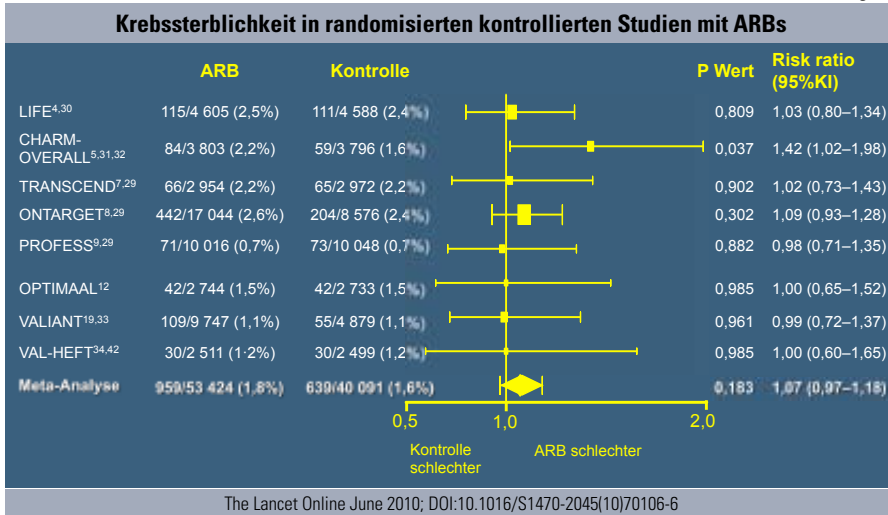


enten, die mit Sartanen im Vergleich zu nicht-ARB-behandelten Patienten nachgewiesen werden (Abbildung 4).

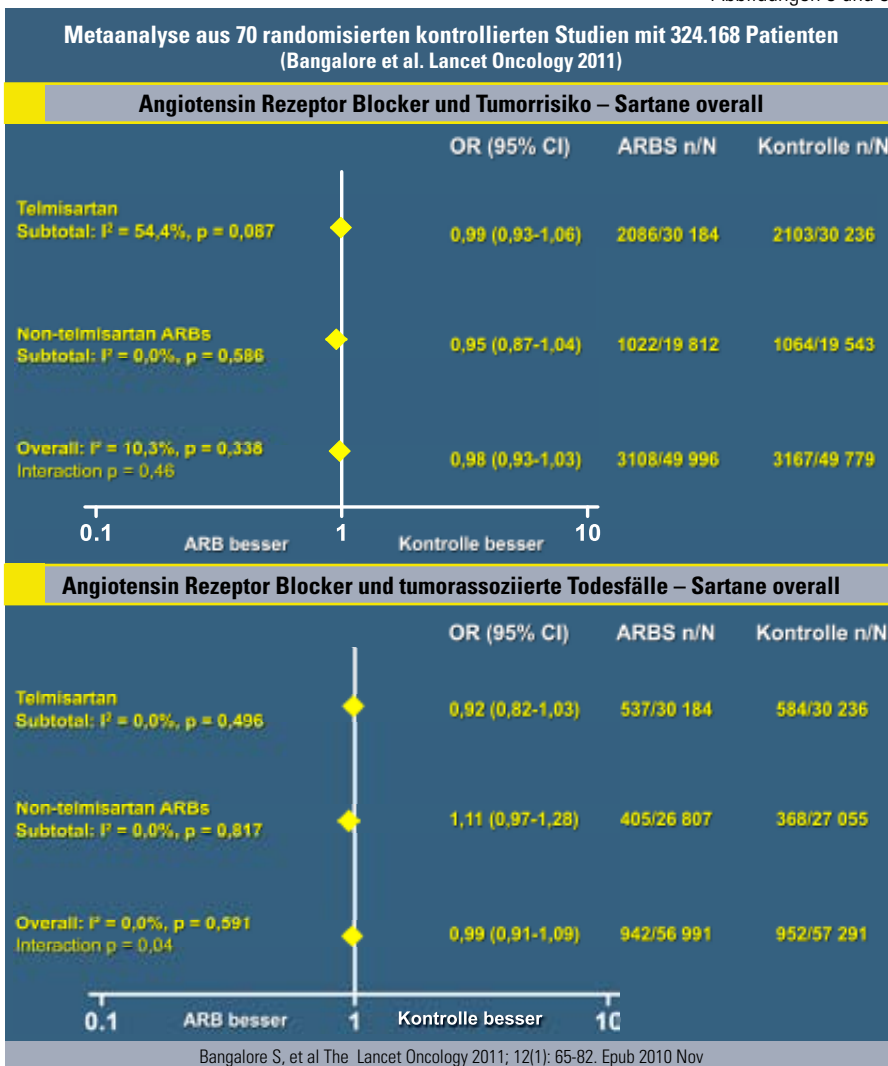
Die Autoren ziehen die Schlussfolge-

rung, dass Sartane mit einem moderat erhöhten Risiko für neu diagnostizierte Karzinome assoziiert sind. Sie räumen allerdings ein, dass aufgrund der limitierten Daten und Analysebeschränkungen das

Abbildung 4



Abbildungen 5 und 6



exakte Krebsrisiko individueller Vertreter der Substanzklasse nicht abgeschätzt werden kann und zur weiteren Beurteilung zusätzliche Studien erforderlich seien.

**Limitationen der Studie**

Die Autoren führen eine sehr lange

Liste an Studienlimitationen an, die im Folgenden kurz dargestellt werden sollte:

- Die inkludierten Studien in diese Metaanalyse waren nicht für die Evaluierung des Karzinomrisikos geplant.
- Die Beurteilung der jeweiligen Diagno-

se des Karzinoms war innerhalb der inkludierten Studien sehr unterschiedlich.

- Für zahlreiche Studien waren Krebsdaten weder in den Studienpublikationen noch auf der FDA-Website verfügbar, so dass mit einem Publikationsbias gerechnet werden muss (z. B. VALUE-Studie mit 15.215 Patienten).

- Als erhebliche Limitation sehen die Autoren der Studie ihre auf Zusammenfassungen von Ereignissen in den Studienpublikationen basierenden Analysen an. Ein Zugriff auf individuelle Patientendaten erfolgte nicht, so dass eine aussagekräftige Time-to-event-Analyse nicht erfolgen konnte. Diese allerdings wäre insbesondere deshalb hilfreich, weil Karzinome häufig eine gewisse Latenzphase aufweisen.

- Aufgrund des fehlenden Zugangs zu individuellen Patientendaten konnte auch der Effekt von Alter, Geschlecht und Raucherstatus auf die diagnostizierte Karzinome nicht evaluiert werden.

Zudem räumen die Autoren ein, dass Metaanalysen aufgrund ihres Designs insgesamt weniger aussagekräftig sind als prospektive Studien und deshalb lediglich als Hypothesen generierend betrachtet werden können.

**Abschließende Beurteilung**

Die zitierte Metaanalyse liefert interessante Aspekte über eine potentielle Assoziation zwischen Krebs und Angiotensin-Rezeptorblockade aus publizierten randomisierten Studien.

Aufgrund der gewählten Methodik sind die Daten allerdings nicht geeignet, tatsächlich klinisch relevante Aufschlüsse über einen potenziellen Zusammenhang zwischen Sartanen und neu aufgetretenen Tumoren zu beweisen oder auszuschließen.

Auf Basis der derzeit zugänglichen Daten der regulatorischen Behörden (FDA, EMA), findet sich kein eindeutiges Signal für eine Häufung von Karzinomen unter Sartantherapie.

Ebenfalls zeigte eine von Prof. Robert Califf von der Duke University am amerikanischen Diabeteskongress 2010 kürzlich präsentierte Metaanalyse von mehr als 40.000 mit Valsartan behandelten Patienten einen gegenteiligen Trend. Dabei fanden sich unter Sartantherapie Karzi-

nome in 5,9% im Vergleich zu 7,6% bei nicht mit Sartanen behandelten Patienten ( $-8\%$ ,  $p = 0,02$ ). Dies bestätigt die Notwendigkeit, dass über „Hypothesen generierende“ Publikationen hinausgehend weitere Daten und Analysen mit geeigneter Methodik erforderlich sind, um eine exakte Einschätzung und finale Beurteilung zu ermöglichen.

Zahlreiche Stellungnahmen einschließlich jener der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (Deutsches Ärzteblatt, 20. August 2010) empfehlen gegenwärtig eine Beibehaltung von laufenden Behandlungen mit Sartanen und raten davor ab, Therapieumstellungen oder Therapiebeendigungen auf Basis der derzeitigen Publikationen vorzunehmen. Es wird derzeit kein Grund gesehen, die Empfehlungen für die Verordnung von Sartanen zu ändern.

### Die Folgestudie

In der Anfang dieses Jahres in der Zeitschrift „Lancet Oncology“ von Bangalore und Mitarbeitern publizierten Metaanalyse aus 70 randomisierten kontrollierten Studien mit 324.168 Patienten, wurde nicht nur das Tumorrisiko während einer Therapie mit Sartanen sondern auch ein mögliches kanzerogenes Potential anderer Antihypertensiva untersucht. Es wurden sowohl das Tumorrisiko als auch tumorassoziierte Todesfälle analysiert. Unter Anwendung diffiziler statistischer Verfahren, einschließlich direkter Metaanalyse und Netzwerk-Metaanalyse sowie Sequenzanalyse, konnte für kein Antihypertensivum (also auch nicht für Sartane) ein vermehrtes Auftreten von Tumoren oder tumorassoziierten Todesfällen festgestellt werden. Allerdings konnte in dieser Metaanalyse eine Erhöhung des

Karzinomrisikos, für die Kombination aus ACE-Hemmer und Angiotensin-Rezeptorblocker, nicht ausgeschlossen werden.

nahe. Diese Effekte dürften durch die Angiotensin-Typ-1- und -2-Rezeptoren vermittelt werden.

Eine rezente Metaanalyse stellt die Hypothese auf, dass eine Therapie mit Angiotensin-Rezeptorblockern mit einem erhöhten Risiko für neu auftretende Karzinome assoziiert sein könnte. Bislang wurde von den regulatorischen Behörden (FDA, EMA) kein Hinweis auf ein Signal einer erhöhten Tumorfrequenz unter Verordnung von Sartanen mitgeteilt.

Eine nachfolgende Metaanalyse von Bangalore und Mitarbeitern, in die eine viel größere Anzahl an Studien und individuelle Patienten eingegangen sind (verglichen mit der Analyse von Sipahi et al.), konnte weder für Sartane noch für andere Antihypertensiva (einschließlich ACE-Hemmer, Betablocker, Diuretika und Kalzium-Kanalblocker) ein erhöhtes Krebsrisiko oder ein erhöhtes Risiko für tumorassoziierte Todesfälle feststellen. Allerdings kann für die Kombination aus ACE-Hemmer und Angiotensin-Rezeptorblocker (die allerdings in der Behandlung der arteriellen Hypertonie keinen Stellenwert besitzt) aufgrund dieser Metaanalyse ein erhöhtes Tumorrisiko nicht definitiv ausgeschlossen werden.

### Literatur beim Verfasser

Prim. Univ.-Doz. Dr. Johann Auer  
Krankenhaus Braunau Simbach  
Abteilung für Innere Medizin I  
mit Kardiologie und Internistischer  
Intensivmedizin  
Ringstraße 60, 5280 Braunau  
Tel.: +43 7722 804  
johann.auer@khbr.at



### Zusammenfassung

Angiotensin-Rezeptorblocker (Sartane) zählen zu den häufigsten in der Bluthochdrucktherapie eingesetzten Medikamenten. Die exzellente Verträglichkeit dieser Medikamentengruppe hat in den letzten Jahren zu einem deutlichen Anstieg der Verordnungshäufigkeit geführt. Neben der Behandlung von arterieller Hypertonie werden Angiotensin-Rezeptorblocker in der Therapie der Herzinsuffizienz, der diabetischen Nephropathie und zur kardiovaskulären Risikoreduktion eingesetzt.

Eine Reihe von experimentellen Daten legt einen Zusammenhang des Renin-Angiotensin-Systems mit der Regulation von Zellproliferation und Angiogenese

MULTAQ 400 mg Filmtabletten Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Eine Tablette enthält 400 mg Dronedaron (als Hydrochlorid). Liste der sonstigen Bestandteile: Tablettenkern: Hypromellose (E 464), Maisstärke, Crospovidon (E1202), Poloxamer 407, 41,85 mg Lactose-Monohydrat, hochdisperses Siliciumdioxid (Ph. Eur.), Magnesiumstearat (E 572). Überzug/Politur der Tabletten: Hypromellose (E 464), Macrogol 6000, Titandioxid (E 171), Carnaubawachs (E 903). • Anwendungsgebiete: MULTAQ ist angezeigt bei erwachsenen, klinisch stabilen Patienten mit nicht-permanenter Vorhofflimmern (VHF) (aktuell bestehend oder in der Vorgeschichte), um ein Wiederauftreten von Vorhofflimmern zu verhindern oder die ventrikuläre Herzfrequenz zu senken. • Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile; atrioventrikulärer Block zweiten oder dritten Grades oder Sick-Sinus-Syndrom (außer bei gleichzeitiger Verwendung eines Herzschrittmachers); Bradykardie  $< 50$  Schläge pro Minute (spm); Patienten in hämodynamisch instabilem Zustand, einschließlich Patienten mit Symptomen einer Herzinsuffizienz in Ruhe oder bei minimaler Belastung (entsprechend NYHA-Klasse IV oder instabilen Klasse-III-Patienten); gleichzeitige Anwendung mit starken CYP P 450 (CYP) 3A4-Inhibitoren, wie Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol, Telithromycin, Clarithromycin, Nefazodon und Ritonavir; Arzneimittel, die Torsade de pointes verursachen können, wie Phenothiazine, Cisaprid, Bepridil, trizyklische Antidepressiva, Terfenadin und bestimmte orale Makrolid-Antibiotika (wie z.B. Erythromycin) sowie Klasse-I und -III-Antiarhythmika; QTc-Bazett-Intervall  $\geq 500$  Millisekunden; schwere Leberfunktionsstörung; stark eingeschränkte Nierenfunktion ( $\text{CrCl} < 30$  ml/min). • Inhaber der Zulassung: sanofi-aventis, Paris • Abgabe: Rezept- und apothekenpflichtig • Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiarrhythmika, ATC-Code: C01B07. • Stand der Fachkurzinformation: 07. Juni 2011. • Stand der Information: 07. Juni 2011. Weitere Angaben zu den besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie den Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.