

AMB 2010, 44, 51

## **Erhöhtes Krebsrisiko unter Angiotensin-II-Rezeptor-Blockern?**

Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker (AT-II-RB; Sartane) werden zur Behandlung der essentiellen Hypertonie, der Herzinsuffizienz und der diabetischen Nephropathie eingesetzt, möglichst nur bei Unverträglichkeit von ACE-Hemmern. Bei Beachtung von Kontraindikationen (Schwangerschaft, Nierenarterienstenose) und enger Kontrolle bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz galten Sartane bisher als sehr gut verträglich. Im Lancet Oncology erschien jetzt eine Metaanalyse, die eine Assoziation zwischen der Einnahme von Sartanen und der *Inzidenz neuer Malignome* in prospektiven randomisierten Therapiestudien zu belegen scheint (1). Die Autoren aus Cleveland, USA, wurden auf das Problem durch die 2003 publizierte CHARM-Studie aufmerksam, in der die Wirksamkeit von Candesartan (Atacand<sup>®</sup>, Blopress<sup>®</sup>) bei Herzinsuffizienz (Laufzeit 3,1 Jahre) untersucht wurde. Es fand sich unerwartet eine signifikant erhöhte Inzidenz von Krebsfällen (2, 3).

Sipahi et al. (1) fanden drei umfangreiche Studien mit insgesamt ca. 40000 Studienteilnehmern, die im Mittel 4,8 Jahre lang Losartan (Lorzar<sup>®</sup>) oder 4,7 Jahre lang Telmisartan (Kinzalmono<sup>®</sup>, Micardis<sup>®</sup>) im Vergleich mit anderen Antihypertensiva oder Plazebo eingenommen hatten, und in denen die Inzidenz neuer Krebsfälle ein definierter Studienendpunkt war. In diesen Studien war die Risk Ratio (RR) für die Sartane mit 1,11 bei einem 95%-Konfidenzintervall (CI) von 1,04-1,18 signifikant erhöht ( $p = 0,01$ ). In diesen Studien waren angeblich alle berichteten Krebsfälle überprüft und verifiziert worden. In zwei weiteren Studien mit Telmisartan und Candesartan von etwas kürzerer Laufzeit war das Krebsrisiko nur unter der Rubrik „serious adverse event“ erfasst worden. Es war nicht signifikant erhöht. In den fünf Studien zusammen war das RR für neue Malignome mit 1,08 (CI: 1,01-1,15) jedoch noch signifikant erhöht ( $p = 0,016$ ). 85,7% der Studien, in denen Krebsfälle erfasst wurden, waren mit Telmisartan durchgeführt worden.

Hinsichtlich organspezifischer Krebserkrankungen ergab sich für Lungenkrebs ein signifikant erhöhtes Risiko ( $p = 0,01$ ), für Prostatakrebs ein leicht erhöhtes, aber die Signifikanz verfehlendes ( $p = 0,076$ ) Risiko und für Brustkrebs kein erhöhtes Risiko. Das einzige Sartan, das hinsichtlich eines bestimmten Organkrebses eine signifikant

erhöhte Assoziation aufweist, ist Losartan in der LIFE-Studie (4) mit 29 Fällen von Lungenkrebs bei 4605 Verum-Patienten versus 12 Fällen von Lungenkrebs bei 4588 Vergleichs-(Atenolol-)Patienten ( $p = 0,01$ ).

Das Risiko für *Tod durch Krebserkrankung* in den ausgewerteten Studien war nicht signifikant erhöht (RR: 1,07; CI: 0,97-1,18). In diese Auswertung wurden auch zwei Studien mit Valsartan (Cordinate<sup>®</sup>, Diovan<sup>®</sup>, Provas<sup>®</sup>) als Prüfsubstanz versus den ACE-Hemmer Captopril (zusammen etwa 20000 Patienten) einbezogen, in denen das Risiko für Tod durch Krebs nicht erhöht war (RR: 0,99 bzw. 1,0).

Obwohl die meisten für die Metaanalyse zur Verfügung stehenden Studien mit Telmisartan durchgeführt wurden, sehen sich die Autoren nicht in der Lage zu entscheiden, ob das mögliche Krebsrisiko bei unterschiedlichen Sartanen verschieden ist. Sie halten weitere Studien zum Krebsrisiko für erforderlich. Hinsichtlich des Wirkmechanismus für eine Förderung des Wachstums von Malignomen diskutieren sie einen Effekt von Angiotensin-Typ 1- und -Typ 2-Rezeptoren auf Zellproliferation, Angiogenese oder Tumorwachstum. Vorklinische Tierversuche hatten allerdings keinen Hinweis auf eine Karzinogenität der Sartane ergeben.

Der Kommentator dieser Metaanalyse in der gleichen Zeitschrift, S.E. Nissen aus Cleveland, USA, fordert die Überwachungsbehörden wie FDA oder EMA auf, von den Herstellerfirmen nicht publizierte, genauere Studienunterlagen anzufordern, die möglicherweise eine bessere Risikoabschätzung erlauben (5). In der Zwischenzeit sollten Ärzte Sartane, besonders Telmisartan, mit großer Zurückhaltung verschreiben, bei gesicherter Indikation und möglichst nur bei erwiesener Unverträglichkeit von ACE-Hemmern. Auch aus Kostengründen halten wir diese Empfehlung für richtig.

**Fazit:** Eine umfangreiche Metaanalyse ergab unerwartet eine signifikante Assoziation zwischen der Einnahme von Sartanen und dem Auftreten neuer Krebserkrankungen in umfangreichen prospektiven Studien von 3 bis 4,8 Jahren Dauer. Für Lungenkrebs war die Assoziation signifikant, leicht erhöht für

Prostatakrebs und nicht erhöht für Brustkrebs. Sartane sollten sehr zurückhaltend und möglichst nur bei Unverträglichkeit von ACE-Hemmern verordnet werden.

### **Literatur**

1. Sipahi, I., et al.: Lancet Oncol. 2010, **11**, 627.
2. Pfeffer, M.A., et al. (CHARM-Overall = **C**andesartan in **H**eat failure **A**ssessment of **R**eduction in **M**ortality and morbidity-Overall): Lancet 2003, **362**, 759.
3. AMB 2003, **37**, 90.
4. Dahlöf, B., et al. (LIFE = **L**osartan **I**ntervention **F**or **E**ndpoints reduction in hypertension): Lancet 2002, **359**, 995; S.a. AMB 2001, **35**, 73 und 2003, **37**, 51.
5. Nissen, S.E.: Lancet Oncology 2010, **11**, 605.