

**Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft**
Fachausschuss der Bundesärztekammer



**AT₁-Antagonisten (Sartane)
und Krebsrisiko**

Berlin, den 02.08.2010
www.akdae.de

Sartane sind AT₁-Antagonisten (Angiotensin-Rezeptor-Blocker, ARB) und entfalten durch Verdrängung von Angiotensin II am AT₁-Rezeptor ähnliche Wirkungen wie ACE-Hemmer, die das Konversionsenzym zur Bildung von Angiotensin II aus Angiotensin I hemmen. Über den AT₁-Rezeptor werden die wichtigsten physiologischen Wirkungen von Angiotensin II wie Vasokonstriktion, Aldosteronstimulation, Regulation der Salz- und Wasserhomöostase sowie Stimulation des Zellwachstums vermittelt. Die unerwünschten Arzneimittelwirkungen von ACE-Hemmern wie Reizhusten und Angioödem, die mit dem Einfluss auf den Bradykininstoffwechsel in Zusammenhang stehen, treten unter Sartanen seltener auf (1).

Sartane sind zur Behandlung der arteriellen Hypertonie zugelassen. Einige Vertreter dieser Gruppe haben außerdem Zulassungen zur Behandlung der Herzinsuffizienz oder zur Behandlung der Nierenerkrankung bei Patienten mit Hypertonie und Typ-2-Diabetes mellitus. Für Telmisartan besteht eine Zulassung zur kardiovaskulären Prävention bei Patienten mit manifester atherothrombotischer kardiovaskulärer Erkrankung. Derzeit stehen sieben Sartane zur Verfügung, die sich vor allem hinsichtlich ihrer Halbwertszeiten und des Anteils der renalen Elimination unterscheiden. Aufgrund des fehlenden Nachweises einer überlegenen Wirksamkeit gegenüber ACE-Hemmern und der deutlich höheren Kosten sind Sartane aus Sicht der AkdÄ nur dann indiziert, wenn eine Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) therapeutisch erforderlich ist, aber ACE-Hemmer z. B. wegen Reizhustens nicht vertragen werden.

Als unerwarteter Befund zeigte sich in der CHARM-Studie, die Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz untersucht hat, eine höhere Zahl von tumorassoziierten Todesfällen in der mit Candesartan behandelten Gruppe gegenüber der Placebogruppe, die von den Autoren zunächst als Zufall bewertet wurde (2). Aus experimentellen Untersuchungen gibt es Hinweise auf eine Rolle der Angiotensin-II-Rezeptoren Typ 1 und 2 (AT1R und AT2R) in der Regulierung von Zellproliferation, Angiogenese und Tumorprogression (3). Angeregt von dieser Konstellation und da inzwischen weitere Daten aus großen Studien mit Sartanen vorliegen, hat eine US-amerikanische Gruppe eine Metaanalyse zum Auftreten von Tumoren im Zusammenhang mit der Gabe von Sartanen durchgeführt (4).

Berücksichtigt wurden randomisierte kontrollierte Studien zu Sartanen mit mindestens 100 eingeschlossenen Patienten und einer Beobachtungszeit von mehr als zwölf Monaten. Daten zum Neuauftreten einer Tumorerkrankung waren für 61.590 Patienten aus fünf Studien verfügbar, Daten zu häufigen soliden Tumoren für 68.402 Patienten aus fünf Studien und Daten zu tumorassoziierten Todesfällen für 93.515 Patienten aus acht Studien.

Das Risiko des Neuauftretens eines Tumors war bei Patienten, die mit einem Sartan behandelt wurden, gegenüber Placebo knapp signifikant erhöht (7,2 vs. 6,0 %; Risk Ratio [RR] 1,08; 95 % CI 1,01–1,15; $p = 0,016$). Eine signifikante Risikoerhöhung zeigte sich auch dann, wenn nur Studien einbezogen wurden, in denen das Auftreten von Tumoren als ein Endpunkt im Studienprotokoll festgelegt war („vordefinierter Endpunkt“). In den Studien mit Auftreten von Tumorerkrankungen als vordefiniertem Endpunkt war überwiegend Telmisartan das untersuchte Studienmedikament (bei 30.014 Patienten, dies entspricht 85,7 %). Den größten Zuwachs an Risiko bringt in die Metaanalyse als einziges signifikantes Teilergebnis der Vergleich des „Ramipril“-Armes mit dem „Telmisartan+Ramipril“-Arm der ONTARGET-Studie (Risk Ratio 1,13; $p = 0,011$), während die Risikoerhöhung durch Telmisartan allein im Vergleich zu Ramipril allein deutlich geringer ist (Risk Ratio 1,04; $p = 0,417$). Anzumerken ist, dass es nicht ohne weiteres zulässig ist, die Kombination von „Telmisartan plus Ramipril“ pharmakologisch-toxikologisch als Sartan einzuordnen. Daher ist es fraglich, ob die Daten dieses Studienarms – in der Weise wie geschehen – in die Meta-Analyse hätten eingehen dürfen.

Wenn entsprechend den hauptsächlich in den Studien eingeschlossenen Altersgruppen (65 bis 69 Jahre) eine Hintergrundinzidenz für Tumorerkrankungen von 2,2 Fällen pro 100 Menschen pro Jahr zugrunde gelegt wird, so lag die mittlere Tumorzinzidenz in der Nachbeobachtungszeit der ausgewerteten Studien (im Mittel vier Jahre) mit 6,0–7,2 % eher etwas niedriger als erwartet. Bezogen auf einzelne solide Tumoren war nur das Lungenkrebsrisiko unter Sartanen gegenüber Placebo erhöht (0,9 vs. 0,7 %; RR 1,25; CI 1,05–1,49; $p = 0,01$).

Zusammenfassend zeigte sich in dieser Metaanalyse aller öffentlich zugänglichen, randomisierten Studien zu Sartanen, in denen Daten zum Neuauftreten von

Tumorerkrankungen erfasst wurden, ein geringes, statistisch signifikant erhöhtes Risiko von Krebserkrankungen bei Gabe eines Sartans. Die Metaanalyse hat neben der oben dargestellten Problematik der Einbeziehung des Studienarms mit der Kombination Telmisartan plus Ramipril einige weitere Einschränkungen, die bei der Interpretation berücksichtigt werden müssen. Die eingeschlossenen Studien sind nicht zur Untersuchung des Krebsrisikos konzipiert worden, daher wurden die Angaben zu aufgetretenen Krebserkrankungen nicht einheitlich erfasst. Da die Autoren keinen Zugang zu individuellen Patientendaten hatten, waren keine Analysen zur Latenz zwischen Beginn der Medikation und Auftreten der Krebserkrankung möglich sowie zu individuellen Risikofaktoren wie Alter, Geschlecht und Raucherstatus. Auch eine Schlussfolgerung zum Risiko einzelner Sartane lässt sich anhand der Daten nicht ziehen. Da die Analyse stark durch ein Sartan (Telmisartan) bzw. seine Kombination mit Ramipril bestimmt ist, scheint es zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht ausreichend gesichert, von einem Gruppeneffekt der Sartane zu sprechen.

Um die Kausalität einer statistischen Beobachtung bewerten zu können, ist die biologische Plausibilität des Befundes zu diskutieren. Sipahi et al. weisen in der Diskussion ihrer Ergebnisse auf experimentelle Studien zur Beteiligung des Renin-Angiotensin-Systems (RAS) an der Regulation von Zellproliferation, Tumorstadium, Angiogenese und Metastasierung hin. Blockade des Angiotensin-Rezeptors 1 (AT₁R) durch Sartane soll zu einem Überwiegen der Rezeptor-2-(AT₂R)-Aktivierung und dadurch zu erhöhter Tumoriangiogenese führen. Bei einer vertieften Auseinandersetzung mit der Thematik ergibt sich jedoch ein inhomogenes Bild. In einer von Sipahi et al. zitierten Übersichtsarbeit von Deshayes & Nahmias wird über eine Reihe von meist experimentellen Studien berichtet, in denen AT₁-Antagonisten Antitumorwirkungen zeigten (3). Das Gleiche gilt für ACE-Hemmer, die ebenfalls die AT₁R-Aktivierung verringern. Weiter wurde bei Personen, die auf Grund eines genetischen Polymorphismus hohe ACE-Aktivität aufwiesen, ein höheres Brustkrebsrisiko und stärkere Progression und Metastasierung von Magenkarzinomen gefunden als bei den Vergleichspersonen. Daraus leiten Deshayes & Nahmias die Empfehlung ab, AT₁-Antagonisten und ebenso ACE-Hemmer in der Tumorthherapie zu erproben. Auch eine Reihe neuerer experimenteller Untersuchungen bestätigen eine hemmende Wirkung von AT₁-Antagonisten bei

diversen Tumoren (5–10). Ebenso wurden Hinweise auf Antitumorwirkungen beim Menschen gefunden (11–13). Diese Arbeiten reichen nicht aus, um die tumorhemmende Wirkung von AT₁-Antagonisten auch beim Menschen zu belegen, sie lassen aber eine tumorfördernde Wirkung als nicht plausibel erscheinen. Auch wenn die Datenlage noch deutliche Lücken und Unsicherheiten aufweist, bietet sie insgesamt keine plausible biologische Basis für die von Sipahi et al. berichtete Zunahme von Krebserkrankungen.

Die Ergebnisse dieser Metaanalyse sollten zum Anlass genommen werden, weitere Untersuchungen zum Krebsrisiko bei Anwendung von Sartanen durchzuführen. Wie von Steven Nissen im gleichzeitig erschienenen Editorial gefordert, ist zunächst eine Analyse aller vorhandenen Daten zum Zusammenhang zwischen Sartanen und Krebserkrankungen durch die Arzneimittelbehörden erforderlich (14). Diese Analyse wurde inzwischen sowohl von der FDA als auch der EMA begonnen (15;16). Obwohl die hohen Verordnungszahlen von Sartanen in Deutschland für eine breite Anwendung auch bei Patienten sprechen, für die eher ein ACE-Hemmer angemessen wäre (17), ergibt sich derzeit aus Sicht der AkdÄ kein Bedarf, die Empfehlungen für die Verordnung von Sartanen zu ändern. Die AkdÄ möchte die Ergebnisse weiterer Untersuchungen zum Krebsrisiko unter Sartanen zunächst abwarten, um dann eine abschließende Bewertung abzugeben.

Literatur

1. Bas M, Adams V, Suvorava T et al.: Nonallergic angioedema: role of bradykinin. *Allergy* 2007; 62: 842-856.
2. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB et al.: Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003; 362: 759-766.
3. Deshayes F, Nahmias C: Angiotensin receptors: a new role in cancer? *Trends Endocrinol Metab* 2005; 16: 293-299.
4. Sipahi I, Debanne SM, Rowland DY et al.: Angiotensin-receptor blockade and risk of cancer: meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Oncol* 2010; 11: 627-636.
5. Bose SK, Gibson W, Giri S et al.: Angiotensin II up-regulates PAX2 oncogene expression and activity in prostate cancer via the angiotensin II type I receptor. *Prostate* 2009; 69: 1334-1342.
6. Imai N, Hashimoto T, Kihara M et al.: Roles for host and tumor angiotensin II type 1 receptor in tumor growth and tumor-associated angiogenesis. *Lab Invest* 2007; 87: 189-198.

7. Kinoshita J, Fushida S, Harada S et al.: Local angiotensin II-generation in human gastric cancer: correlation with tumor progression through the activation of ERK1/2, NF-kappaB and survivin. *Int J Oncol* 2009; 34: 1573-1582.
8. Kosaka T, Miyajima A, Takayama E et al.: Angiotensin II type 1 receptor antagonist as an angiogenic inhibitor in prostate cancer. *Prostate* 2007; 67: 41-49.
9. Neo JH, Malcontenti-Wilson C, Muralidharan V, Christophi C: Effect of ACE inhibitors and angiotensin II receptor antagonists in a mouse model of colorectal cancer liver metastases. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 577-584.
10. Suganuma T, Ino K, Shibata K et al.: Functional expression of the angiotensin II type 1 receptor in human ovarian carcinoma cells and its blockade therapy resulting in suppression of tumor invasion, angiogenesis, and peritoneal dissemination. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 2686-2694.
11. Molteni A, Heffelfinger S, Moulder JE et al.: Potential deployment of angiotensin I converting enzyme inhibitors and of angiotensin II type 1 and type 2 receptor blockers in cancer chemotherapy. *Anticancer Agents Med Chem* 2006; 6: 451-460.
12. Uemura H, Hasumi H, Kawahara T et al.: Pilot study of angiotensin II receptor blocker in advanced hormone-refractory prostate cancer. *Int J Clin Oncol* 2005; 10: 405-410.
13. Wilop S, von HS, Crysandt M et al.: Impact of angiotensin I converting enzyme inhibitors and angiotensin II type 1 receptor blockers on survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer undergoing first-line platinum-based chemotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009; 135: 1429-1435.
14. Nissen SE: Angiotensin-receptor blockers and cancer: urgent regulatory review needed. *Lancet Oncol* 2010; 11: 605-606.
15. FDA: FDA MedWatch - Angiotensin Receptor Blockers (ARBs): Ongoing Safety Review for Cancer Risk. 15.07.2010. Zuletzt geprüft: 20. Juli 2010.
16. EMA: Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Monthly Report. 02 July 2010: EMA/CHMP/410431/2010. Zuletzt geprüft: 20. Juli 2010.
17. Anlauf M: Hemmstoffe des Renin-Angiotensin-Systems. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.): *Arzneiverordnungs-Report*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2009; 203-235.