Wer hat Angst vor Sartanen?

Nicolas Garin
Abteilung für Innere Medizin, Universitätsklinik Genf

Im Juni erschien im *Lancet Oncology* eine Metaanalyse, nach der Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten (Sartane) mit einem erhöhten Krebsrisiko assoziiert seien [1]. Mitte Juli kündigte die Food and Drug Administration (FDA) ergänzende Untersuchungen an und empfahl gleichzeitig, dass Patienten, die mit Sartanen behandelt werden, ihre Therapie fortsetzen sollten. Pragmatismus oder verantwortungsloser Leichtsinn seitens der amerikanischen Behörde?

Die Metaanalyse wurde ordnungsgemäss durchgeführt. Es wurden neun Studien mit mehr als 90 000 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 65 bis 69 Jahren einbezogen. Die Ergebnisse zeigen ein relatives Risiko für das Neuauftreten einer Krebserkrankung von 1,08 bei Patienten, die mit einem Sartan behandelt wurden, was einem um 1,2% erhöhten absoluten Risiko in einer Nachbeobachtungszeit von durchschnittlich vier Jahren entspricht. Die Krebsmortalität ist nicht erhöht.

Sind Sartane folglich kanzerogen, oder gibt es eine andere Erklärung für diese Ergebnisse? Die beiden interessantesten Hypothesen sind zum einen die Möglichkeit eines Publikationsbias, und zum anderen die eines Zufallsfehlers. Der Publikationsbias wird in neuen Untersuchungen zu Rosiglitazon oder SSRI-Antidepressiva veranschaulicht, die zeigen, dass zahlreiche Studien zu diesen Medikamenten nicht veröffentlicht wurden. Es liegt nahe, dass dies auch für Studien zu Sartanen zutrifft. Obwohl eine selektive Veröffentlichung von Studien, die ein erhöhtes Krebsrisiko zeigen, unlogisch erscheint, erhöht dieser Publikationsbias die Ungewissheit hinsichtlich der Gültigkeit dieser Ergebnisse.

Auch ist es möglich, dass die signifikante Differenz in der Krebsinzidenz zwischen beiden Studienarmen auf einem Zufall beruht. Für diesen Fehler (ein sogenannter Fehler erster Art) spricht der geringe Umfang der Studien (was in diesem Fall nicht zutrifft!), aber auch eine ungenaue Erfassung des zu untersuchenden Ereignisses oder der multiple Hypothesentest. In keiner der in der Metaanalyse erfassten Studien war die Krebsinzidenz das Hauptbeurteilungskriterium, zudem waren die Methoden zur Identifizierung der Krebsneuerkrankungen höchst unterschiedlich. Den Autoren standen keine Daten zur Latenzzeit zwischen dem Behandlungsbeginn und dem Auftreten der Krebserkrankung zur Verfügung, die eine aussagekräftigere und überzeugendere Analyse ermöglicht hätten. Das Risiko eines Zufallsfehlers steigt ebenfalls mit der Anzahl der Analysen, wenn diese zum Beispiel post hoc oder über Nebenzielkriterien erfolgen. Betrachtet man die LIFE-Studie, die in die Metaanalyse eingegangen ist, und die dort beschriebenen unerwünschten Arzneimittelwirkungen, so zeigt sich zum Beispiel ein Anstieg von Krebserkrankungen im Losartan-Arm (nicht signifikant), aber auch ein Anstieg der Lumbalgien und eine Verringerung der Lungenentzündungen (jeweils hoch signifikant), die die Durchführung einer Metaanalyse nach derselben Logik hätten rechtfertigen können [2].

Die getesteten Hypothesen müssen demnach im Zusammenhang mit vorhergehenden Erkenntnissen aus der Grundlagenwissenschaft – dies ist die «biologische Plausibilität» der Assoziation – und aus klinischen Studien betrachtet werden. Im vorliegenden Fall ist die dominierende Hypothese zur Tumorbiologie, dass die Blockade des Angiotensin-Rezeptors den Tumorprozess hemmt [3]. Auch die Beobachtungsstudien am Menschen legen eine schützende oder neutrale Wirkung der Sartane nahe [4–6].

In Erwartung der neuen Analysen der FDA, die auch nicht veröffentlichte Studien einbeziehen und Latenzzeiten bis zur Krebsentwicklung berücksichtigen sollten, erscheint es tatsächlich verfrüht, die Behandlung mit Sartanen flächendeckend abzubrechen … Wobei nicht vergessen werden sollte, dass diese denjenigen Patienten vorbehalten bleiben sollten, die keine ACE-Hemmer vertragen!

Korrespondenz:
Dr. Nicolas Garin
Service de Médecine Interne Générale
Hôpitaux Universitaires de Genève
Rue Gabrielle-Perret-Gentil 4
CH-1211 Genève 4
nicolas.garin@hcuge.ch

Literatur

1 Sipahi I, Debanne SM, Rowland DY, Simon DI, Fang JC. Angiotensin-receptor blockade and risk of cancer: meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet Oncol. 2010;11:627–36.
2 Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet. 2002;359:995–1003.
3 Deshayes F, Nahmias C. Angiotensin receptors: a new role in cancer? Trends Endocrinol Metab. 2005;16:293–9.
4 Wilop S, von Hobe S, Crysandt M, Esser A, Osieka R, Jost E. 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;135:1429–35.
5 Koomen ER, Herings RM, Guchelaar HJ, Nijsten T. Melanoma incidence and exposure to angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers. Cancer Epidemiol. 2009;33:391–5.
6 Christian JB, Lapane KL, Hume AL, Eaton CB, Weinstock MA. Association of ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers with keratinocyte cancer prevention in the randomized VATTC trial. J Natl Cancer Inst. 2008;100:1223–32.