

Journal für **Hypertonie**

Austrian Journal of Hypertension

Österreichische Zeitschrift für Hochdruckerkrankungen

Antihypertensiva & Krebs //

Antihypertensive therapy & cancer

Wenzel RR, Mayer G

Journal für Hypertonie - Austrian

Journal of Hypertension 2019; 23

(1), 8-17

Homepage:

www.kup.at/hypertonie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie



Österreichische Gesellschaft für
Hypertensiologie
www.hochdruckliga.at

Indexed in EMBASE/Scopus

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Hypertonie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Hypertonie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

Journal für Hypertonie

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

Antihypertensiva & Krebs

R. R. Wenzel¹, G. Mayer²

Kurzfassung: Seit über 50 Jahren werden in einigen Fall-Kontroll- bzw. Kohortenstudien oder Metaanalysen Assoziationen zwischen einer antihypertensiven Therapie und einem erhöhten Tumorrisiko beschrieben. Trotzdem sind die Ergebnisse der Studien sehr inhomogen und damit fehlt der definitive Beweis für diese Hypothese.

Thiaziddiuretika könnten hier eine Ausnahme darstellen, da eine leicht erhöhte Inzidenz für Nierenzellkarzinome und dermatologische Tumore von mehreren Autoren berichtet wird. Während es für Hauttumore bei hoher kumulativer Dosis auch eine mögliche pathophysiologische Erklärung gibt, fehlt letztere bei Nierentumoren, und es muss zumindest teilweise das Vorliegen eines „indication bias“ (Thiaziddiuretika werden bei chronischen Nierenerkrankungen häufiger eingesetzt und bei diesen ist das Risiko für ein Nierenzellkarzinom *a priori* deutlich erhöht) mit in Betracht gezogen werden.

Die Interpretation der Daten ist auch deshalb so schwierig, weil eine Hypertonie *per se*

mit einer erhöhten Tumorinzidenz assoziiert ist. Selbst wenn eine tatsächliche Beziehung zwischen einer antihypertensiven Therapie und einer (gering) erhöhten Malignominzidenz besteht, muss dies immer in Relation zur deutlichen Reduktion der Morbidität und Mortalität einer gut behandelten Hypertonie gesehen werden.

Schlüsselwörter: Hypertonie, Antihypertensiva, Malignome, Tumore, Krebs, Thiazid-Diuretika

Abstract: Antihypertensive therapy & cancer. For more than 50 years, several case-control-, cohort studies or meta-analyses have described associations between antihypertensive therapy and an increased risk of tumours. Nevertheless, the results of the studies are very inhomogeneous and thus lack definitive proof for this hypothesis. Thiazide-diuretics could be an exception here, as a slight increased incidence

of renal cell carcinoma and dermatological tumours has been reported. While there is also a possible pathophysiological explanation for skin tumours at high cumulative dose, the latter is missing from kidney tumours and must be at least partially explained by the presence of an indication bias (thiazide-diuretics are more commonly used in chronic kidney disease and in these, the risk of renal cell carcinoma is a priori significantly increased). Interpretation of the data is also very difficult because hypertension *per se* is associated with an increased tumour incidence. Even if there is an actual relationship between antihypertensive therapy and a (very moderate) increased risk for malignancy, this must always be seen in relation to the significant reduction in the morbidity and mortality of a well-controlled hypertension. **J Hyperton 2019; 23 (1): 8–17.**

Keywords: Hypertension, antihypertensive drugs, malignancy, tumours, cancer, thiazide-diuretics

■ Einleitung

Seit fast 50 Jahren gibt es einzelne Publikationen, die auf ein erhöhtes Tumorrisiko bei Patienten unter einer antihypertensiven Therapie hindeuten. Da es sich – wenn überhaupt vorhanden – um eine sehr seltene Nebenwirkung handelt, ist es nicht verwunderlich, dass die meisten Daten aus Fall-Kontroll- oder Kohorten-Studien bzw. Metaanalysen stammen, was *per se* zu methodischen Problemen führen kann. Die folgende Übersicht fasst die aktuelle Studienlage zusammen, bewertet das Studiendesign und das Verhältnis des Risikos zu dem kardiovaskulären Nutzen einer blutdrucksenkenden Therapie in Bezug auf die Morbidität und Mortalität von hypertonen Patienten.

■ Übersicht über Publikationen zur Assoziation einer antihypertensiven Therapie und der Inzidenz bzw. Progression von Malignomen (Tabelle 1 – siehe Anhang)

Die ersten Publikationen zu einer Assoziation einer Einnahme von blutdrucksenkenden Substanzen und einem erhöhten Krebsrisiko stammen aus den siebziger Jahren des 20. Jahrhunderts [1, 2]. In den Jahren zwischen 1998 und 2016 haben dann mehrere Fall-Kontroll- bzw. Kohortenstudien und Metaanalysen versucht, diesen Zusammenhang systematisch zu beschreiben [3–14]. Wie in der Tabelle 1 zu sehen, sind die Ergebnisse sehr heterogen.

Arbeiten zur antihypertensiven Therapie und der Tumorinzidenz im Allgemeinen

Rosenberg et al. zeigen 1988, dass Antihypertensiva mit keinem erhöhten Tumorrisiko mit der Ausnahme des Nierenzellkarzinoms assoziiert sind. Allerdings war die Hypertonie selbst *per se* ein Risikofaktor [3]. Auch in insgesamt 10 weiteren Publikationen findet sich im Wesentlichen kein Zusammenhang [6–10, 13, 14], allerdings wird in zwei Arbeiten ein erhöhtes Risiko für das Auftreten bestimmter Tumore, wie z. B. des Lungenkarzinoms [10, 11] beschrieben. In der SHEP-Studie fand sich nach 15 Jahren Beobachtungszeit ebenfalls eine erhöhte Malignominzidenz, aber nur bei Patienten mit stärkerer orthostatischer Dysregulation. Dies wurde dahingehend interpretiert, dass es sich hier um Patienten handelt, die eventuell bereits multimorbid sind oder tumorkrank waren [12].

Arbeiten zur antihypertensiven Therapie und Inzidenz spezifischer Tumore

Weitere 33 Publikationen haben die Assoziation einer antihypertensiven Therapie mit dem Auftreten bzw. dem Verlauf spezifischer Tumoren untersucht. Hier finden sich folgende Ergebnisse:

- Kolonkarzinom: In einer einzigen Publikation zu diesem Thema ist das Überleben von Normotonikern besser als jenes hypertoner Patienten; bei Letzteren verbessert aber eine antihypertensive (wie auch antidiabetische) Therapie die Prognose [15].
- Hauttumore: Es findet sich ein erhöhtes relatives Risiko für das Auftreten von Plattenepithel-Karzinomen, Melanomen und Basaliomen [16–18]. In einer Publikation [18] wird eine Dosis-Nebenwirkungs-Beziehung bei hoher kumulativer Einnahme beschrieben und im Gegensatz zu vielen anderen Substanzklassen gibt es zumindest auch eine Überlegung zur möglichen Pathophysiologie. Dieser Komplex wird im Manuskript später noch einmal genauer aufgearbeitet.

Eingelangt am 17.04.2019, angenommen nach Review am 03.06. 2019
Aus der ¹Abteilung für Innere Medizin, Tauernkliniken Zell am See und Mittersill, und ²Universitätsklinik für Innere Medizin IV (Nephrologie und Hypertensiologie), Medizinische Universität Innsbruck

Korrespondenzadresse: Univ.-Dozent Dr. René R. Wenzel, Primarius der Abteilung für Innere Medizin, Tauernkliniken GmbH Zell am See & Mittersill, Akademisches Lehrkrankenhaus der Universitätskliniken Innsbruck, Graz, Wien und Salzburg, A-5700 Zell am See, Paracelsusstraße 8, E-mail: cheffsekretariat.innere@tauernklinikum.at, www.tauernklinikum.at

- Lippenkarzinom: In einer Publikation beschreiben die Autoren eine erhöhte Inzidenz bei Patienten, die länger als 5 Jahre Hydrochlorothiazidpräparate eingenommen haben. Dieses Risiko bestand auch unter einer Therapie mit Nifedipin und Atenolol [19].
- Lungenkarzinom: Eine Arbeit beschreibt ein leicht erhöhtes Risiko für ein Lungenkarzinom bei Einnahme von ACE-Hemmern im Vergleich zu AT1-Rezeptor-Antagonisten (HR 1,14) oder Thiaziddiuretika (HR 1,06) [20]. Zwei weitere Arbeiten postulieren ein leicht erhöhtes Lungenkarzinomrisiko bei der Einnahme von Kalziumantagonisten (RR 1,15; CI 1,01–1,32 bzw. OR = 1,13; CI = 1,06–1,21) [21, 22].
- Mammakarzinom: Dieser Thematik sind insgesamt 14 Arbeiten nachgegangen. In der Mehrheit finden sich keine Assoziationen [2, 23–28], in einigen Publikationen wird für gewisse Antihypertensiva (Kalziumantagonisten, Beta-blocker, Diuretika) bzw. Subgruppen von Tumoren bzw. bei Patienten mit bestehendem Mammakarzinom ein ungünstiger Effekt auf die Inzidenz oder die Progression der Erkrankung beschrieben [29–34].
- Nierenzellkarzinom: Die Mehrzahl der 6 Arbeiten beschreibt eine signifikante Assoziation mit der Einnahme von Diuretika (OR zwischen 1,4–2,9) [35–40]. Allerdings wurde nicht berücksichtigt, dass die arterielle Hypertonie selbst einen Risikofaktor darstellt und ein „indication bias“ vorliegen kann (Diuretika werden bei Nierenerkrankung häufiger eingesetzt und ein Nierenzellkarzinom tritt bei Nephropathie *per se* häufiger auf) [41].
- Ovarialkarzinom: Es gibt keine Assoziation einer antihypertensiven Therapie mit dem Auftreten eines Ovarialkarzinomes, eine Subanalyse zeigt einen Warnhinweis für Thiaziddiuretika (RR 1,37) [42].
- Prostatakarzinom: In 5 Publikationen findet sich kein eindeutiger Zusammenhang [43–47], in einigen Arbeiten ist das Risiko erhöht, in anderen sogar erniedrigt.
- Urothelkarzinom: In einer Arbeit gibt es kein erhöhtes Auftreten bei Einnahme von Antihypertensiva [48].

Ein wesentliches Ergebnis der obigen Studien ist die Beobachtung, dass das Vorhandensein einer Hypertonie *per se* mit einem erhöhten Tumorrisiko assoziiert ist [3, 13, 14]. Im Gegensatz dazu gibt es zur Assoziation zwischen der blutdrucksenkenden Therapie und dem Risiko der Tumorinzidenz bzw. Progression keine klare Aussage. Dies gilt auch für einzelne Substanzklassen, wobei Thiaziddiuretika eine gewisse Ausnahme darstellen könnten.

Vor diesem Hintergrund hat eine rezente Publikation in diesem Zusammenhang zu einer gewissen Verunsicherung geführt. Dänische Forscher haben 71.553 Fälle von Basalzellkarzinomen (BCC) und 8.629 Fälle von Plattenepithelkarzinom (SCC) der Haut untersucht. Das Risiko für ein BCC war bei Patienten unter Hydrochlorothiazidtherapie signifikant erhöht (OR 1,29; 95 % CI 1,23–1,35), ebenso jenes für das SCC (OR 3,98; 3,68–4,31), wobei eine deutliche Dosis-Nebenwirkungs-Beziehung bestand. Eine signifikante Häufung eines BCC trat ab einer Dosis von 50.000 mg (12,5 mg/Tag für 12,5 Jahre) auf, das SCC nahm signifikant ab einer kumulativen Dosis von 25.000 mg zu (bei einer Dosis über 200.000 mg lag die OR bei 7,38). In absoluten Zahlen bedeutet dies, dass z. B.

die Rate von Erkrankungen an einem BCC in England von 490 auf 630 pro 100.000 Personenjahre ansteigt [49], für das SCC von 50 auf 200 [17].

Bereits 1959 wurde im New England Journal of Medicine eine Photosensibilisierung durch Thiazide (Chlorothiazid und Hydrochlorothiazid) beschrieben [50]. Hydrochlorothiazid scheint – wie einige andere Substanzen – die UVA-induzierte Bildung von Cyclobutan-Pyrimidin-Dimeren zu verstärken – ein Effekt, der die DNA kutaner Zellen verändert und möglicherweise kanzerogen ist [51]. Pathophysiologisch könnte also diese Photosensibilisierung durch Thiazide tatsächlich – bei entsprechender UVA-Exposition – die Entstehung von Hauttumoren begünstigen. In der oben zitierten Pharmainformation schließen die Autoren trotzdem, dass man die positiven antihypertensiven Effekte einer Diuretikatherapie unbedingt berücksichtigen muss und sie schlagen vor, dass man vor allem Patienten mit längerdauernder Exposition darauf hinweisen sollte, auf auffällige Hautreaktionen zu achten [49].

In Bezug auf das Auftreten eines Nierenzellkarzinoms und die Einnahme von Antihypertensiva, insbesondere Diuretika, zeigt sich auf den ersten Blick ebenfalls ein erhöhtes Risiko [35–38, 40]. Allerdings zeigen neuere Arbeiten, dass einerseits andere Antihypertensiva mit einem erhöhten Risiko assoziiert sind und andererseits die Hypertonie selbst ein unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung eines Nierenzellkarzinoms ist [35–38, 40]. Chronische renale Erkrankungen sind aber nicht nur häufig die Ursache für eine Hypertonie, sondern *per se* mit einem erhöhten Nierentumorrisiko assoziiert, somit besteht in diesem Fall ein besonders hohes Risiko für ein „Confounding“ [41].

Seit 1976 wird auch immer wieder eine Assoziation zwischen der Einnahme von Antihypertensiva (Rauwolfia, Methyl-DOPA, Diuretika) und der Entstehung eines Mammakarzinoms untersucht [2, 23–34, 52]. Erwähnenswert ist hier, dass ältere Publikationen einen Zusammenhang vor allem mit Kalziumantagonisten sehen, während die neueren Arbeiten, in denen zum Teil größere Populationen untersucht wurden, dies nicht nachvollziehen können. Dies insbesondere dann, wenn potentielle Störfaktoren („confounding factors“) berücksichtigt werden [2, 23–34, 36, 52, 53]. Für andere Malignome (Prostatakarzinom, Ovarialkarzinom sowie Urothelkarzinom) findet sich in den wenigen Einzelpublikationen kein eindeutiger Hinweis für ein erhöhtes Malignomrisiko [42–48].

■ Probleme von Metaanalysen, Case-Control-Studien und Kohortenstudien

Es ist nicht einfach, die Assoziation von Tumorerkrankungen mit einer antihypertensiven Therapie akademisch fundiert zu erfassen. Obwohl eine Hypertonie und eine Tumorerkrankung häufig in derselben Population auftreten, ist es aus klinischer Erfahrung heraus eher unwahrscheinlich, dass blutdrucksenkende Medikamente das Gesamtrisiko drastisch erhöhen. Darüber hinaus würde man aus pathophysiologischen Überlegungen erwarten, dass spezifische Medikamente, wenn überhaupt, eher bestimmte Tumore induzieren. In diesen Fällen sinkt aber die Inzidenz massiv und der statistische Nachweis einer derartigen Nebenwirkung wird dadurch erschwert. Die

meisten Autoren haben sich aus diesen Überlegungen heraus (retrospektiven oder prospektiven) Kohortenstudien oder Metaanalysen bedient [53, 54]. Alleine dieses Studiendesign kann jedoch Probleme verursachen, die die Interpretation der Ergebnisse nicht gerade erleichtern.

Kohortenstudien untersuchen eine oder mehrere Gruppen von Individuen, die eine Gemeinsamkeit aufweisen (z. B. Bewohner bestimmter Länder/Gegenden, Mitglieder von Versicherungen etc.). Grundvoraussetzungen sind, dass das zu untersuchende Ereignis (z. B. die Tumorinzidenz) innerhalb des Beobachtungszeitraums auftritt und die Exposition (z. B. die antihypertensive Therapie) bekannt ist. Ob es sinnvoll ist, zwischen Studienbeginn und Beobachtung der Ereignisse eine Latenzzeit einzuhalten, muss individuell entschieden werden. Untersucht man die Tumorinzidenz bei Patienten, die neu mit einer blutdrucksenkenden Therapie beginnen, ist dies wahrscheinlich sinnvoll, bei behandelten prävalenten Patienten eher nicht. Unabhängig davon liegen Inzidenz und Exposition bei retrospektiven Studien in der Vergangenheit, bei prospektiven in der Zukunft. Der Vorteil von prospektiven Studien ist, dass man gezielt auch Störfaktoren („Confounder“ wie z. B. den Raucherstatus bei einer Untersuchung über Lungenkarzinome) erheben kann. Der Nachteil liegt in der oft notwendigen langen Beobachtungszeit und bei Ereignissen, die in beiden Gruppen nicht dramatisch unterschiedlich häufig auftreten, der hohen Probandenzahl mit den damit verbundenen hohen Kosten. Retrospektive Studien vermeiden viele dieser Probleme, müssen aber mit dem Datenmaterial, welches zur Verfügung steht, auskommen. Daraus resultieren Probleme (sogenannte „Bias“ oder Vorurteile), die die Interpretation der Ergebnisse erschweren:

- Selektionsbias: Idealerweise werden alle prinzipiell geeigneten Probanden in die Studie eingeschlossen und verfolgt. Wird nicht gezielt nach Studienteilnehmern gesucht (z. B. mittels eines Anschreibens), kann ein „Responder-Bias“ (i.e. jene, die antworten und mitmachen, sind anders als jene, die nicht antworten) ausgeschlossen werden. Selbst dann kann aber ein „Self-selection“-Bias auftreten, wenn z. B. mehr als 20 % der Population nicht nachverfolgt werden kann. Gut definierte Ein- und Ausschlusskriterien sind einerseits sinnvoll, die Ergebnisse können dann aber natürlich nicht ohne weiteres auf andere Gruppen, die diese Kriterien nicht erfüllen, übertragen werden.
- Informationsbias: Die Rekrutierung der Patienten erfolgt, weil man über deren Exposition bzw. Nicht-Exposition und das Auftreten eines Ereignisses weiß. Die dafür zur Verfügung stehende Datenqualität sollte daher idealerweise gut oder zumindest für alle Gruppen gleich sein. Auch wenn dies bei retrospektiven Studien nicht immer sichergestellt werden kann, sollte doch für eine verblindete Auswertung gesorgt werden.
- Confounding: Das Auftreten eines Ereignisses nach einer Exposition in einer Gruppe wird üblicherweise mit einer Gruppe ohne Exposition aus derselben (interner Vergleich) oder einer anderen (externer Vergleich) Population verglichen. Das Problem dabei liegt darin, dass das Grundrisiko der Vergleichspopulation aus verschiedenen Gründen anders sein kann („Confounding-Bias“). Leider ist die Möglichkeit, „Confounding“ auszuschließen, vor allem in retrospektiven Studien gering, weil die zur Verfügung stehenden

Daten dies nicht erlauben – eine Tatsache, die auch durch moderne Statistik nicht beseitigt werden kann.

Ein gutes Beispiel für die oben geschilderten Probleme in unserem Zusammenhang stellen die Nierenzellkarzinome dar. Einerseits muss versucht werden, für die Tatsache zu korrigieren, dass die Hypertonie selbst ein Risikofaktor für die Entstehung eines Nierenzellkarzinoms ist [3]. In vielen Studien ist auch nicht erfasst, ob die untersuchten Patienten an einer Nierenerkrankung gelitten haben [38, 41]. Dies ist wichtig, weil eine renale Hypertonie die Wahrscheinlichkeit erhöht, mit einem Diuretikum behandelt zu werden, aber eine Nephropathie noch einmal das Risiko für ein Nierenzellkarzinom erhöht. Derartiges „Confounding“ kann auch in prospektiven Kohortenstudien meist nicht völlig eliminiert werden. In der einzigen derartigen Studie [39] zu diesem Thema wiederum wurde zwar eine große Studienpopulation untersucht (fast 1 Million Patienten); es wurden aber a) nur Todesfälle durch Nierenzell-Karzinome eingeschlossen, b) die Zahl der Malignom-Fälle war klein ($n = 335$) und c) die Datenlage zur Einnahme von Antihypertensiva war sehr unpräzise (nur Antihypertensiva-Gruppen, keine Dosierungen). In diesem Fall liegt somit zusätzlich ein Selektionsbias vor (nicht alle Patienten mit Nierenzellkarzinom, sondern nur die Todesfälle).

Bei der Assoziation von Antihypertensiva mit dem Auftreten eines Mamma-Karzinomes wird in einer der Arbeiten [52] konkret das Problem der „Confounding Factors“ analysiert. Hier wurde zunächst retrospektiv die gesamte Population von Frauen über 55 Jahren ($n = 794.533$) untersucht und eine Assoziation von gehäuften Mamma-Karzinomen bei der Einnahme von Kalziumantagonisten gefunden. Dann wurden die Kriterien für die Auswahl der Population restriktiver definiert, um eine homogenere Studienpopulation zu generieren. In diesem Fall war der Zusammenhang nicht mehr nachweisbar, wenn nur Patientinnen über 55 Jahre, die ein Antihypertensivum verschrieben bekamen ($n = 178.412$), oder gar nur Patientinnen mit der Diagnose einer Hypertonie ($n = 114.971$) eingeschlossen wurden. Hier war dann aber die Fallzahl und der Nachbeobachtungszeitraum zu klein für eine statistisch klare Aussage [52].

Zu vielen Fragestellungen gibt es in der klinischen Medizin nur wenige oder (zu) kleine Studien. Daraus resultiert ein großer Fehler der 2. Art („es besteht ein Unterschied, aber ich erfasse diesen nicht“). Unter anderem ist dies bei dem Versuch, eine „seltene“ Nebenwirkung eines Medikamentes zu erfassen, ein massives Problem. Hier können **Metaanalysen** eingesetzt werden. Der Begriff wurde 1976 von Gene Glass geprägt und meint eine „analysis of analyses“. Man kann mit der Zusammenfassung und Integration von Ergebnissen individueller Studien verschiedene Ziele verfolgen, wie eben das Überwinden kleiner Gruppengrößen, das Erreichen einer besseren Präzision bei der Effektabschätzung oder die Möglichkeit der Analyse von Subgruppen. Bei der Durchführung einer Metaanalyse müssen jedoch wichtige Grundvoraussetzungen erfüllt bzw. in der Durchführung bestimmte Probleme beachtet werden:

- Nachdem Studien zusammengefasst werden, müssen diese zuerst nach klaren Regeln identifiziert werden. Die Definition der Begriffe, nach denen in den Datenbanken Studien gesucht werden, ist kritisch (Suchbias). Sind die potentiell

in Frage kommenden Arbeiten identifiziert, geht es daran, jene auszuwählen, die tatsächlich in die Metaanalyse aufgenommen werden sollen (Gefahr des Selektionsbias). Auch hier bedarf es klarer, *a priori* festgelegter Kriterien. Natürlich möchte man vergleichbare Studien einschließen, allerdings ist die finale Aussage damit auch nur in Grenzen anzuwenden. Je größer aber die Unterschiede zwischen den Studien sind, desto weniger mag es gerechtfertigt sein, von einem „Gesamtergebnis“ zu sprechen. Statistische Methoden wie z. B. der „Funnelplot“ ermöglichen es, die Heterogenität der Studiencharakteristika zu erkennen. Bei einer Metaanalyse kaum zu vermeiden ist der „Publikationsbias“, also jenes Phänomen, dass Studien mit einem „positiven“ Ergebnis eher publiziert werden als jene mit einem neutralen. Im Bereich der Psychiatrie wurde zum Beispiel errechnet, dass die Einbeziehung des Publikationsbias die Wirksamkeit von Medikamenten in Studien zwischen 11 und 69 % reduziert.

- Heterogenität kann sich nicht nur in Bezug auf die Studiencharakteristika, sondern auch in den Resultaten finden. Eine generelle Schlussfolgerung wird damit ebenfalls sehr schwierig. Auch hier gibt es statistische Testverfahren, auf die zurückgegriffen werden kann (z. B. Forrestplot).
- Bei vielen Studien liegen für die Analyse keine individuellen Patientendaten vor, sondern nur Mittelwerte und Standardabweichungen. Damit sind natürlich Subgruppenanalysen nicht möglich.

Metaanalysen werden vor allem dazu angewendet, prospektive randomisierte Studien zusammen zu fassen. Werden die oben erwähnten wesentlichen Bedingungen eingehalten, können aber auch Beobachtungsstudien einer Metaanalyse unterzogen werden, um z. B. seltene Ereignisse, die in einzelnen Studien nicht analysiert werden können, zu untersuchen. Dies ist aber trotzdem eine enorme Herausforderung an die Statistik, weil geringe Schwankungen und Unsicherheiten der Daten massive Auswirkungen auf das Ergebnis haben. Es sollten daher statt der häufig angegebenen relativen (relatives Risiko oder OR) immer auch absolute Risikoabschätzungen (Risikounterschiede) angegeben bzw. Sensitivitätsanalysen durchgeführt werden [53, 54].

■ Diskussion

Die vorliegende Übersicht fasst die bisher publizierten Studien (Fall-Kontroll- und Kohorten Studien sowie Metaanalysen) zusammen. Es zeigt sich im Wesentlichen, dass es keine Assoziation zwischen einer antihypertensiven Therapie und dem Auftreten von Malignomen gibt, sehr wohl ist aber die arterielle Hypertonie *per se* ein Risikofaktor für die Entstehung eines Tumors. Es sind auch in den Zulassungsstudien keine Warnsignale aufgetaucht, zusätzlich gibt es keine sicheren tierexperimentellen Daten oder gute Modelle für eine potentielle Pathophysiologie [3, 13, 14]. Die Thiaziddiuretika könnten in diesem Zusammenhang eine Ausnahme darstellen, vor allem in Bezug auf den Hautkrebs. Allerdings sind hierfür – sofern dieser Zusammenhang sich überhaupt bestätigt – sehr hohe kumulative Dosen über einen langen Zeitraum notwendig [17].

In den letzten 30 Jahren wurde fast jede antihypertensive Medikamentenklasse in einzelnen Arbeiten mit einem erhöhten

Krebsrisiko in Verbindung gebracht. Die Mehrheit der Daten stammt aus retrospektiven Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien mit geringen absoluten Zahlen an Erkrankungen. Der größte Nachteil retrospektiver Kohortenstudien ist ihre Neigung zur Befangenheit. Darüber hinaus werden in retrospektiven Studien möglicherweise nicht alle für eine solche Analyse relevanten Daten erhoben, sodass die unterschiedliche Datenqualität alleine bereits für die divergierenden Ergebnisse verantwortlich sein kann.

Einige Forschungsgruppen haben die Daten von diversen Studien in Metaanalysen gebündelt, um die statistische Sicherheit zu verbessern. Die Metaanalyse ist ein wichtiger Weg, um die Unsicherheiten zu verringern, die auf zufällige Fehler zurückzuführen sind, aber dies verhindert oder korrigiert nicht die Befangenheit, die in den ursprünglichen Studien vorhanden ist. Darüber hinaus ist der Publikations-Bias von großer Bedeutung, da negative Ergebnisse in der Regel weniger wahrscheinlich veröffentlicht werden; dies kann zu falsch positiven Schlüssen führen. Letztendlich kann auch eine Metaanalyse für Confounder anfällig sein, dies vor allem weil es *per se* Zusammenhänge zwischen der Hypertonie und dem Tumorrisiko gibt.

Die verfügbaren Daten sind für den Beweis eines Zusammenhanges zwischen antihypertensiven Medikamenten und einem erhöhten Krebsrisiko nicht überzeugend. Kalziumantagonisten, Betablocker und Alphablocker sowie RAAS-blockierende Medikamente sind nach dem heutigen Wissensstand eher neutral. Der vielleicht stärkste Hinweis für eine Verbindung zwischen Krebs und Antihypertensiva besteht bei den Diuretika (in hoher kumulativer Dosis, bei Haut- und Nierentumoren), aber auch dort bestehen berechtigte Zweifel. Entsprechend gefährdete Patienten sollten auf das Risiko aufmerksam gemacht und Hautveränderungen sorgfältig verfolgt werden.

Überwiegt der Vorteil einer antihypertensiven Therapie gegenüber dem fraglichen kanzerogenen Risiko?

In zahlreichen großen, kontrollierten prospektiven Studien ist erwiesen, dass die Behandlung einer arteriellen Hypertonie die Mortalität und Morbidität senkt. Insbesondere das Risiko für Schlaganfall, Herzinsuffizienz und koronare Herzkrankheit wird um bis zu 50 % reduziert [55, 56]. In den oben genannten Analysen ist bis heute kein eindeutiger Zusammenhang zwischen einer antihypertensiven Therapie und der Entstehung eines Malignoms nachgewiesen. Selbst wenn ein leicht erhöhtes Risiko vorliegen würde, überwiegen die protektiven Effekte durch die Behandlung der arteriellen Hypertonie bei weitem.

■ Interessenkonflikt

RRW: Berater- bzw. Vortragshonorare bzw. Unterstützung für wissenschaftliche Projekte: Actelion, Astra-Zeneca, Abbott, Bayer, Daichii-Sankyo, Gepamed, Medtronic, Menarini, Novartis, Speedel Pharma, St Jude Medical, Takeda

GM: Berater- bzw. Vortragshonorare bzw. Unterstützung für wissenschaftliche Projekte: Astra Zeneca, AbbVie, Böhringer Ingelheim, Daichii-Sankyo, Menarini, Novartis

Fazit für die Praxis

Alle derzeit verfügbaren Studien zeigen keinen überzeugenden Hinweis auf eine Erhöhung des Risikos für Malignome, wenn Antihypertensiva eingenommen werden. Thiaziddiuretika könnten hier eine Ausnahme darstellen, da eine leicht erhöhte Inzidenz für Nierenzellkarzinome und dermatologische Tumore berichtet wird. Die Interpretation der Daten wird durch die Tatsache, dass eine Hypertonie *per se* mit einer erhöhten Tumorinzidenz assoziiert ist, zusätzlich erschwert. Selbst wenn eine tatsächliche Beziehung zwischen einer antihypertensiven Therapie und einer (gering) erhöhten Malignominzidenz besteht, muss dies immer in Relation zur deutlichen Reduktion der Morbidität und Mortalität einer gut behandelten Hypertonie gesehen werden.

Für unsere Patientinnen und Patienten, die ein Thiazid-Diuretikum einnehmen, empfehlen wir folgendes Vorgehen:

- Primär kein Absetzen oder Umstellen des Thiazid-Diuretikums.
- Bei großer Angst vor Hautkrebs Umstellung auf Indapamid oder Chlorthalidon.
- Die Patienten sollten auf eine regelmäßige Selbstkontrolle der Haut hingewiesen werden.
- Ärztliche Kontrolle der Haut mindestens alle 2 Jahre.
- Übermäßige UV-Exposition meiden und die allgemeinen Empfehlungen zum Schutz vor Hautkrebs beachten.

Univ.-Prof. Dr. med. Gert Mayer



1977–1983 Medizinstudium an der Universität Wien. 1989–1991 Max-Kade-Forschungsspendium der Österreichischen Akademie der Wissenschaften (Abteilung für Nephrologie, Stanford University). 1991 Facharzt für Innere Medizin und Ernennung zum Oberarzt, 1992 Universitätsdozent für Innere Medizin (Habilitation: „Kardiovaskuläre und leistungsphysiologische Effekte der Therapie der renalen Anämie mit rekombinantem humanem Erythropoietin“), 1993 Additivfacharzt für Nephrologie. 1997 Amtstitel „Außerordentlicher Universitätsprofessor“.

1999 Berufung zum Universitätsprofessor für Innere Medizin mit besonderer Berücksichtigung der Nephrologie an der Universität Innsbruck und Ernennung zum Leiter der neu errichteten Klinischen Abteilung für Nephrologie an der Universitätsklinik für Innere Medizin. Seit 2008 Direktor der Universitätsklinik für Innere Medizin IV (Nephrologie und Hypertensiologie), Medizinische Universität Innsbruck.

Univ.-Doz. Dr. René R. Wenzel



Medizinstudium an den Universitäten Padova, Berlin und Heidelberg, 1991 Promotion am deutschen Herzzentrum der Freien Universität Berlin. Ausbildung in Innerer Medizin, Nephrologie und Kardiologie in Basel, Bern, Rochester und Essen. 2000 Habilitation (Universitätsklinik Essen). Seit 2002 Facharzt für Innere Medizin, Nephrologie und Kardiologie. Seit 2003 Vorstand der Abteilung für Innere Medizin an den Tauernkliniken Mittersill und Zell am See. 2007–2018 Vorstandsmitglied sowie Beiratsmitglied der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie (ÖGH), seit 2008 „Clinical Hypertension“-Spezialist der „European Society of Hypertension“ (ESH).

Er unterrichtet an der Paracelsus Universitätsklinik Salzburg, der Universitätsklinik Duisburg-Essen und bei diversen Kongressen und Ärztefortbildungen (Österr. Gesellschaft für Innere Medizin, Österr. Gesellschaft für Nephrologie, Bund Deutscher Internisten u. ä.).

Literatur:

1. Dyer AR, Stamler J, Berkson DM, Lindberg HA, Stevens E. High blood-pressure: a risk factor for cancer mortality? *Lancet* 1975; 1: 1051–6.
2. Aromaa A, Hakama M, Hakulinen T, Saxen E, Teppo L, Ida I, Heikkilä J. Breast cancer and use of rauwolfia and other antihypertensive agents in hypertensive patients: a nationwide case-control study in Finland. *Int J Cancer* 1976; 18: 727–38.
3. Rosenberg L, Rao RS, Palmer JR, et al. Calcium channel blockers and the risk of cancer. *JAMA* 1998; 279: 1000–4.
4. Felmeden DC, Lip GY. Antihypertensive therapy and cancer risk. *Drug Saf* 2001; 24: 727–39.
5. Chen R, Tunstall-Pedoe H. Cancer risk, hypertension, and antihypertensive medication. *Lancet* 2002; 359: 77.
6. Assimes TL, Elstein E, Langleben A, Suissa S. Long-term use of antihypertensive drugs and risk of cancer. *Pharmacoeconomic Drug Saf* 2008; 17: 1039–49.
7. Coleman CI, Baker WL, Kluger J, White CM. Antihypertensive medication and their impact on cancer incidence: a mixed treatment comparison meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens* 2008; 26: 622–9.
8. Bangalore S, Kumar S, Kjeldsen SE, et al. Antihypertensive drugs and risk of cancer: network meta-analyses and trial sequential analyses of 324,168 participants from randomised trials. *Lancet Oncol* 2011; 12: 65–82.
9. Collaboration ARBT. Effects of telmisartan, irbesartan, valsartan, candesartan, and losartan on cancers in 15 trials enrolling 138,769 individuals. *J Hypertens* 2011; 29: 623–35.
10. Bhaskaran K, Douglas I, Evans S, van Staa T, Smeeth L. Angiotensin receptor blockers and risk of cancer: cohort study among people receiving antihypertensive drugs in UK General Practice Research Database. *BMJ* 2012; 344: e2697.
11. Holmes S, Griffith EJ, Musto G, Minuk GY. Antihypertensive medications and survival in patients with cancer: a population-based retrospective cohort study. *Cancer Epidemiol* 2013; 37: 881–5.
12. Swerdel JN, Janevic TM, Cabrera J, et al. Rapid decreases in blood pressure from antihypertensive treatment were associated with increased cancer mortality in the Systolic Hypertension in the Elderly Program. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014; 23: 1589–97.
13. Harding JL, Sooriyakumaran M, Anstey KJ, et al. Hypertension, antihypertensive treatment and cancer incidence and mortality: a pooled collaborative analysis of 12 Australian and New Zealand cohorts. *J Hypertens* 2016; 34: 149–55.
14. 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.
15. Peng F, Hu D, Lin X, et al. Impact of long-term antihypertensive and antidiabetic medications on the prognosis of post-surgical colorectal cancer: the Fujian prospective investigation of cancer (FIESTA) study. *Aging (Albany NY)* 2018; 10: 1166–81.
16. Gandini S, Palli D, Spadola G, et al. Anti-hypertensive drugs and skin cancer risk: a review of the literature and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2018; 122: 1–9.
17. Pedersen SA, Gaist D, Schmidt SAJ, Holmich LR, Friis S, Pottegard A. Hydrochlorothiazide use and risk of non-melanoma skin cancer: A nationwide case-control study from Denmark. *J Am Acad Dermatol* 2018; 78: 673–81.e9.
18. Schmidt SA, Schmidt M, Mehnert F, Lemeshow S, Sorensen HT. Use of antihypertensive drugs and risk of skin cancer. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2015; 29: 1545–54.
19. Friedman GD, Asgari MM, Warton EM, Chan J, Habel LA. Antihypertensive drugs and lip cancer in non-Hispanic whites. *Arch Intern Med* 2012; 172: 1246–51.
20. Hicks BM, Filion KB, Yin H, Sakr L, Udell JA, Azoulay L. Angiotensin converting enzyme inhibitors and risk of lung cancer: population based cohort study. *BMJ* 2018; 363: k4209.
21. Rotshild V, Azoulay L, Feldhamer I, et al. Calcium channel blockers and the risk for lung cancer: a population-based nested case-control study. *Ann Pharmacother* 2019; 53: 445–52.
22. Rotshild V, Azoulay L, Zarifeh M, et al. The risk for lung cancer incidence with calcium channel blockers: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Drug Saf* 2018; 41: 555–64.
23. Chen L, Malone KE, Li CI. Use of antihypertensive medications not associated with risk of contralateral breast cancer among women diagnosed with estrogen receptor-positive invasive breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015; 24: 1423–6.
24. Clavel F, Le M, Laplanche A. [Breast cancer and use of antihypertensive drugs and oral contraceptives: results of a case-control study (author's transl)]. *Bull Cancer* 1981; 68: 449–55.
25. Devore EE, Kim S, Ramin CA, et al. Antihypertensive medication use and incident breast cancer in women. *Breast Cancer Res Treat* 2015; 150: 219–29.
26. Fryzek JP, Poulsen AH, Lipworth L, et al. A cohort study of antihypertensive medication use and breast cancer among Danish women. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 97: 231–6.
27. Gonzalez-Perez A, Ronquist G, Garcia Rodriguez LA. Breast cancer incidence and use of antihypertensive medication in women. *Pharmacoeconomic Drug Saf* 2004; 13: 581–5.
28. Ni H, Rui Q, Zhu X, Yu Z, Gao R, Liu H. Antihypertensive drug use and breast cancer risk: a meta-analysis of observational studies. *Oncotarget* 2017; 8: 62545–60.
29. Chen L, Chubak J, Boudreau DM, Barlow WE, Weiss NS, Li CI. Use of antihypertensive medications and risk of adverse breast cancer outcomes in a SEER-Medicare population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2017; 26: 1603–10.
30. Gomez-Acebo I, Dierssen-Sotos T, Palazuelos C, et al. The use of antihypertensive medication and the risk of breast cancer in a case-control study in a Spanish population: the MCC-Spain Study. *PLoS One* 2016; 11: e0159672.
31. Largent JA, Bernstein L, Horn-Ross PL, et al. Hypertension, antihypertensive medication use, and breast cancer risk in the California Teachers Study cohort. *Cancer Causes Control* 2010; 21: 1615–24.
32. Leung HW, Hung LL, Chan AL, Mou CH. Long-term use of antihypertensive agents and risk of breast cancer: a population-based case-control study. *Cardiol Ther* 2015; 4: 65–76.
33. Li CI, Daling JR, Tang MT, Haugen KL, Porter PL, Malone KE. Use of antihypertensive medications and breast cancer risk among women aged 55 to 74 years. *JAMA Intern Med* 2013; 173: 1629–37.
34. Saltzman BS, Weiss NS, Sieh W, et al. Use of antihypertensive medications and breast cancer risk. *Cancer Causes Control* 2013; 24: 365–71.
35. Chow WH, McLaughlin JK, Mandel JS, Wacholder S, Niwa S, Fraumeni JF, Jr. Risk of renal cell cancer in relation to diuretics, antihypertensive drugs, and hypertension. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995; 4: 327–31.
36. Corrao G, Scotti L, Bagnardi V, Segal R. Hypertension, antihypertensive therapy and renal-cell cancer: a meta-analysis. *Curr Drug Saf* 2007; 2: 125–33.
37. Finkle WD, McLaughlin JK, Rasgon SA, Yeoh HH, Low JE. Increased risk of renal cell cancer among women using diuretics in the United States. *Cancer Causes Control* 1993; 4: 555–8.

38. Fryzek JP, Poulsen AH, Johnsen SP, McLaughlin JK, Sorensen HT, Friis S. A cohort study of antihypertensive treatments and risk of renal cell cancer. *Br J Cancer* 2005; 92: 1302–6.
39. Heath CW, Jr., Lally CA, Calle EE, McLaughlin JK, Thun MJ. Hypertension, diuretics, and antihypertensive medications as possible risk factors for renal cell cancer. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 607–13.
40. Weinmann S, Glass AG, Weiss NS, Psaty BM, Siscovick DS, White E. Use of diuretics and other antihypertensive medications in relation to the risk of renal cell cancer. *Am J Epidemiol* 1994; 140: 792–804.
41. Lowrance WT, Ordonez J, Udaltsova N, Russo P, Go AS. CKD and the risk of incident cancer. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25: 2327–34.
42. Huang T, Poole EM, Eliassen AH, et al. Hypertension, use of antihypertensive medications, and risk of epithelial ovarian cancer. *Int J Cancer* 2016; 139: 291–9.
43. Cao L, Zhang S, Jia CM, et al. Antihypertensive drugs use and the risk of prostate cancer: a meta-analysis of 21 observational studies. *BMC Urol* 2018; 18: 17.
44. Kempainen KJ, Tammela TL, Auvinen A, Murtola TJ. The association between antihypertensive drug use and incidence of prostate cancer in Finland: a population-based case-control study. *Cancer Causes Control* 2011; 22: 1445–52.
45. Perron L, Bairati I, Harel F, Meyer F. Antihypertensive drug use and the risk of prostate cancer (Canada). *Cancer Causes Control* 2004; 15: 535–41.
46. Ronquist G, Rodriguez LA, Ruigomez A, et al. Association between captopril, other antihypertensive drugs and risk of prostate cancer. *Prostate* 2004; 58: 50–6.
47. Santala EE, Rannikko A, Murtola TJ. Antihypertensive drugs and prostate cancer survival after radical prostatectomy in Finland – a nationwide cohort study. *Int J Cancer* 2019; 144: 440–7.
48. Jiang X, Castela JE, Yuan JM, et al. Hypertension, diuretics and antihypertensives in relation to bladder cancer. *Carcinogenesis* 2010; 31: 1964–71.
49. *Pharmainformation* 2019; 34: 4.
50. Harber LC, Lashinsky AM, Baer RL. Photosensitivity due to chlorothiazide and hydrochlorothiazide. *N Engl J Med* 1959; 261: 1378–81.
51. Kunisada M, Masaki T, Ono R, et al. Hydrochlorothiazide enhances UVA-induced DNA damage. *Photochem Photobiol* 2013; 89: 649–54.
52. Chang CH, Chiang CH, Yen CJ, Wu LC, Lin JW, Lai MS. Antihypertensive agents and the risk of breast cancer in women aged 55 years and older: a nested case-control study. *J Hypertens* 2016; 34: 558–66; discussion 66.
53. Walker E, Hernandez AV, Kattan MW. Meta-analysis: Its strengths and limitations. *Cleve Clin J Med* 2008; 75: 431–9.
54. Euser AM, Zoccali C, Jager KJ, Dekker FW. Cohort studies: prospective versus retrospective. *Nephron Clin Pract* 2009; 113: c214–7.
55. Officers A, Coordinators for the ACRGTA, Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack T. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981–97.
56. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008; 358: 1887–98.

Tabelle 1 siehe nächste Seite ►

Tabelle 1: Übersicht über die wichtigsten Publikationen zur Assoziation des Auftretens sowie des Rezidives eines Malignoms und der Einnahme von Antihypertensiva. Abkürzungen: BCC: Basalzell-Karzinom, SCC: Plattenepithel-Karzinom, MM: malignes Melanom. CAA: Kalziumantagonisten, HCT: Hydrochlorothiazid, ACE-H: ACE-Hemmer, AT1-RA: Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten.

Krebs-Art	Referenz	Jahr	Antihypertensivum	Studienart	Outcome
alle Malignome	Rosenberg L et al., JAMA 1998	1998	Kalzium-Antagonisten, Betablocker, ACE-Hemmer	Case-Control-Surveillance Studie 1983-1996, New York & Baltimore, N = 9513 Patienten	CAA: kein Zusammenhang: RR 1,1 (CI 0,9-1,3), erhöhtes Risiko für Nierenzell-Ca (RR 1,8, CI 1,1-2,7); Betablocker & ACE-Hemmer: RR 1,8 (CI 1,2-3,0) für Nierenzell-Ca
alle Malignome	Chen R, Lancet 2002 (Letter)	2002	Alle Antihypertensiva	Scottish Heart Health Study, Kohortenstudie N = 10359	Unbehandelte Hypertoniker: RR 1,12 (CI 1,08-1,16); Hypertoniker mit antihypertensiver Therapie: RR 0,98 (CI 0,9-1,0)
alle Malignome	Assimes T et al., Pharmacoepidemiol Drug Saf 2008	2008	alle Antihypertensiva (CAA, BB, RAS-Inhibitoren, Thiazid-Diuretika)	Nested Case-Control Studie (Saskatchewan Health Datenbank), N = 11.697 Malignom-Fälle	Keine Assoziation mit Malignomen
alle Malignome	Coleman CI et al., J Hypert 2008	2008	Alle Antihypertensiva	Meta-Analyse von randomisierten, kontrollierten Studien (27 Studien, 56 Behandlungsarme, 126.137 Patienten, N = 5968 Malignom-Fälle)	ACE-Hemmer: OR 0,99 (CI 0,99-1,04); AT1-RA: 1,12 (CI 0,87-1,47); BB: 1,00 (CI 0,78-1,32); Diuretika: 0,95 (CI 0,79-1,13); CAA: 0,95 (CI 0,79-1,13)
alle Malignome	Sipahi, I et al., Lancet Oncol 2010	2010	AT1-RA (86 % Teilmisartan)	Metaanalyse aus diversen Online-Datenbanken (Medline, Scopus, Cochrane u.a.)	RR 1,08 (CI 1,01-1,15) nur Lungen-Ca: RR 1,25 (CI 1,05-1,49)
alle Malignome	ARB Trialists Collaboration, J Hypertens 2011	2011	AT1-RA (Teilmisartan, Irbesartan, Valsartan, Candesartan, Losartan)	Metaanalyse aus 15 Studien mit N = 138769 Patienten	Keine Assoziation mit Malignomen (OR 1,00, CI 0,95-1,04)
alle Malignome	Bangalore S et al., Lancet Oncol 2011	2011	alle Antihypertensiva (CAA, BB, ACE-Hemmer, AT1-RA, Diuretika)	Traditionelle Metaanalysen, Multiple-Comparison Metaanalyse und sequentielle Studienanalysen (PubMed, Cochrane Register von 1950-2010), insgesamt 70 Studien, N = 324.168	AT1-RA: OR 1,01 (CI 0,93-1,09) ACE-Hemmer: 1,00 (CI 0,92-1,09) BB: 0,97 (CI 0,88-1,07) CAA: 1,05 (CI 0,96-1,13) Diuretika: 1,00 (CI 0,9-1,1)
alle Malignome	Bhaskaran K et al., BMJ 2012	2012	AT1-RA, ACE-Hemmer	Kohortenstudie UK Primary Care practices (General Practice Research Database), Pat. mit AT1-RA- vs. ACE-Hemmer-Therapie, N = 377.649, mindestens 1 Jahr Therapie, 20.203 neu diagnostizierte Malignome	Alle Malignome: HR 1,03 (CI 0,99-1,06) Mamma-Ca HR 1,11 (CI 1,01-1,21) Prostata-Ca: HR 1,10 (CI 1,00-1,20) Lungen-Ca: HR 0,84 (CI 0,75-0,94) Colon-Ca: HR 1,02 (CI 0,91-1,16)
alle Malignome	Holmes S et al., Cancer Epidemiol 2013	2013	BB, ACE-Hemmer, AT1-RA, CAA, Thiazide	Provincial Drug Program Information Network 2004-2008	ACE-Hemmer/AT1-RA: HR 1,22 (CI 1,04-1,44) für Mamma-Ca HR 1,11 (CI 1,03-1,21) für Lungen-Ca Thiazide: HR 1,28 (CI 1,15-1,42) für Kolorektales Ca HR 1,41 (CI 1,2-1,65) für Prostata-Ca, CAA: HR 0,79 (CI 0,64-0,98) für Lungen-Ca (vs BB)
alle Malignome	Swerdel JN et al., Cancer Epidemiol Biomarkers 2014	2014	SHEP-Antihypertensiva	15-Jahre Follow up der SHEP Studie	42 % erhöhtes Risiko für Malignom (p = 0,007), wenn der Abfall des systol. Blutdruckes im Sitzen in den ersten 3 Monaten mehr als 29 mmHg betrug

alle Malignome	Harding JL et al., J Hypertens 2016	2016	Alle Antihypertensiva	Australian and New Zealand Diabetes and Cancer Collaboration und the National Death Index, Australian Cancer Database, N = 86593; N = 12070 Malignomfälle, N = 4350 tödliche Malignomfälle, Median 15 Jahre	Hypertonie (unbehandelt) Risikofaktor für Malignom (HR 1,06, CI 1,00–1,11) und Malignom-assoziierte Mortalität (HR 1,07, CI 0,98–1,18) keine Unterschied, ob behandelte oder unbehandelte Hypertonie für Malignom-Risiko (OR 1,03, CI 0,97–1,10) und Malignom-assoziierte Mortalität OR 1,07 (CI 0,97–1,19).
Colon-Karzinom	Peng F et al., Aging 2018	2018	Alle Antihypertensiva	N = 713 Patienten nach OP eines Colon-Ca	Nicht-hypertone Patienten mit Colon-Ca haben besseres Überleben als Hypertoniker (99 vs. 190 Monate) Pat. mit ?? haben eine verringerte Mortalität nach operiertem Colon-Ca (HR 0,72, CI 0,47–1,10)
Hautkrebs (SCC, BCC, MM)	Schmidt SA et al., J Europ Acad Dermatol Venerol 2015	2015	Alle Antihypertensiva	Case-Control-Studie in Dänemark, SCC N = 2282, BCC N = 17242, MM N = 3660	SCC: alle Diuretika: OR 1,19 (CI 1,06–1,33), insbesondere bei Kalium-sparenden Diuretika (Nicht-MRA): (OR 1,4, CI 1,09–1,80) andere Antihypertensiva: keine Assoziation BCC: Thiazid-Diuretika in Kombination mit Kalium-sparenden Diuretika (Nicht-MRA): OR 1,23 (1,12–1,35) Kalium-sparende Diuretika (Nicht-MRA): OR 1,47, CI 1,00–2,17) andere Antihypertensiva: keine Assoziation MM: Kaliumsparende Diuretika (Nicht-MRA): OR 2,26 (CI 0,85–6,01) AT1-RA: OR 1,44 (CI 0,56–3,69) andere Antihypertensiva: keine Assoziation
Hautkrebs (SCC, BCC, MM)	Gandini S et al., Critical reviews Oncol 2018	2018	Alle Antihypertensiva	Metaanalyse aus 19 Studien	CAA: erhöhtes Risiko für Hautkrebs (SRR 1,14, CI 1,07–1,21) BB: erhöhtes Risiko für MM (SRR 1,21, CI 1,05–1,40) keine Assoziation für Thiazid-Diuretika, ACE-Hemmer oder AT1-RA
Hautkrebs (SCC, BCC, MM)	Pedersen SA et al., J Am Acad Dermatol 2018	2018	Alle Antihypertensiva	Danish Cancer Registry, 1995–2012	HCT (kumulativ > 50.000 mg): OR 1,29 (CI 1,23–1,35) für BCC OR 3,98 (CI 3,68–4,31) für SCC sehr hohe kumulative Dosen (> 200.000 mg HCT): OR 1,54 (BCC) und 7,38 (SCC) KEINE Assoziation eines BCC oder SCC mit: anderen Diuretika (Furosemid, Bendroflumethiazid, Indapamid), CAA inkl. Nifedipin, AT1-RA, ACE-H
Lippen-Karzinom	Friedman GD et al., Arch Intern Med 2012	2012	HCT, ACE-Hemmer, CAA, BB	N = 712 Patienten mit Lippen-Ca vs. 22.904 gematchte Kontrollen	Mindestens 5 Jahre Therapie: HCT OR 4,22 (CI 2,82–6,31) Lisinopril: OR 1,42 (CI 0,95–2,13) Nifedipin: OR 2,5 (1,29–2,13) Atenolol: OR 1,93 (CI 1,29–2,91)
Lungen-Karzinom	Hicks Bm et al., BMJ 2018	2018	ACE-Hemmer im Vergleich zu AT1-RA und Thiazid-Diuretika	Kohorten-Studie UK, N = 992.061, 1995–2015, Follow-up 6,4 Jahre, N = 7952 Fälle von Lungen-Ca	ACE-Hemmer vs. AT1-RA: Gesamt: HR 1,14 (CI 1,01–1,29) vs. AT1-RA nach 5 Jahren Therapie HR 1,22 (CI 1,06–1,40) nach 10 Jahren Therapie HR 1,31 (CI 1,08–1,59) ACE-Hemmer vs. Thiazid-Diuretika: HR 1,06 (1,00–1,13)
Lungen-Karzinom	Rotshild V et al., Drug Saf 2018	2018	CAA vs. andere Antihypertensiva	Systematische Review und Metaanalyse von 10 Beobachtungsstudien (6 Kohortenstudien, 4 Fallkontroll-Studien, N=38.758 Patienten die CAA eingenommen haben	RR 1,15 (CI 1,01-1,32) bei Einnahme von CAA RR 1,18 (CI 1,08-1,30) bei Einnahme von CAA länger als 4 Jahre

Tabelle 1: Fortsetzung.						
Krebs-Art	Referenz	Jahr	Antihypertensivum	Studienart	Outcome	
Lungen-Karzinom	Rothild V et al., Ann Pharmacother 2019	2019	CAA vs. andere Antihypertensiva	Populationsbasierte Fall-Kontroll-Studie (2000–2014), N = 4174 Fälle von Lungen-Karzinom, Follow-up 6,2 Jahre (Median)	OR 1.13 (CI 1.06-1.21) bei Einnahme von CAA OR 1.22 (CI 1.07-1.40) bei Einnahme von CAA > 10 Jahre	
Mamma-Karzinom	Aromaa, A et al., Int J Cancer 1976	1976	Rauwolfia, Methyl-Dopa, Diuretika	Finnisches Krebsregister und Finnisches Freed Drugs Register	RR 0,9–1,11	
Mamma-Karzinom	Clevel F et al., Bull Cancer 1981	1981	Alle Antihypertensiva inkl. Reserpin	Case Control Studie in Frankreich 1976–1980	Kein erhöhtes Risiko für Mamma-Ca und Einnahme von Antihypertensiva, aber RR von 1,62 für Kontrazeptiva (p = 0,02)	
Mamma-Karzinom	Gonzalez-Perez, A. et al., Pharmacoeconomic Drug 2004	2004	Alle Antihypertensiva inkl. Captopril	Kohortenstudie mit Nested Case-Control Analyse aus General Practitioner Research Databas (GPRD) UK	OR 1,0 (CI 0,9–1,1)	
Mamma-Karzinom	Fryzek JP et al., Breast Cancer 2006	2006	Alle Antihypertensiva (Betablocker, Diuretika, Kalziumantagonisten, ACE-Hemmer, AT1-RA)	N = 49.950 Frauen in Dänemark	RR 0,95 (CI 0,81–1,1) unabhängig vom Antihypertensivum	
Mamma-Karzinom	Largent JA et al., Cancer Causes Control 2010	2010	Alle Antihypertensiva	N = 114.549 Frauen, N = 4151 mit invasivem Mamma-Ca	RR 1,1 (CI 1,02–1,36), Assoziation nur bei Estrogen-Rezeptor-pos. Tumoren (RR 1,21) und perimenopausalen Frauen (1,58)	
Mamma-Karzinom	Li Ci et al., JAMA Intern Med 2013	2013	Alle Antihypertensiva	Populationsbasierte Case-Control Studie (Seattle/USA), N0880 Invasives Mamma-Ca, N = 1027 nicht-invasives duktales Mamma-Ca, N = 856 Kontrollen	CAA (> 10 Jahre Einnahme): OR 2,4 (CI 1,2–4,9) für duktales Mamma-Ca OR 2,6 (CI 1,3–5,3) für lobuläres Mamma-Ca andere Antihypertensiva: kein erhöhtes Risiko	
Mamma-Karzinom	Saltzman BS et al., Cancer Causes Control 2013	2013	Alle Antihypertensiva	Prospektive Kohortenstudie, N = 3201 Frauen > 65 Jahre, N = 263 Fälle von Mamma-Ca	CAA innerhalb der letzten 2 Jahre: RR 1,6 (CI 1,0–2,5) CAA aktuell: RR 2,4 (CI 1,3–4,5) andere Antihypertensiva: keine Korrelation	
Mamma-Karzinom	Chen L et al., Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2015	2015	Alle Antihypertensiva	Case-Control Studie, N = 359 Frauen mit Östrogen-Rezeptor-positivem primärem und sekundärem Mamma-Ca vs. N = 691 Frauen mit Östrogen-Rezeptor-positivem einseitigem Mamma-Ca	Keine Assoziation (CAA, BB, ACE-Hemmer, Diuretika)	
Mamma-Karzinom	Devore EE et al., Breast Cancer Res Treat 2015	2015	Alle Antihypertensiva	Kohortenstudie, N = 210.641 Krankenschwestern der Nurses Health Study (NHS), N = 10.012 Fälle von invasivem Mamma-Ca	Keine Assoziation (CAA, BB, ACE-Hemmer, Diuretika), RR 1,00 (CI 0,95–1,06)	
Mamma-Karzinom	Leung HW et al., Cardiol Ther 2015	2015	Alle Antihypertensiva	Taiwan National Health Insurance Research Database, N = 330.699 Hypertoniker,	ß1-selektive Betablocker: erhöhtes Risiko für Mamma-Ca CAA: OR 1,09 (CI 1,03–1,16) für Mamma-Ca andere: kein erhöhtes Risiko	
Mamma-Karzinom	Chang CH et al., J hypertens 2016	2016	Alle Antihypertensiva	Taiwan National Health Insurance Research Database, N = 794.533 Frauen mit Hypertonie, N = 9397 Fälle von Mamma-Ca	DHP CAA: OR 1,21, CI 0,88–1,67, n.s. nach Korrektur für die Frauen, die eine antihypertensive Therapie erhalten haben	
Mamma-Karzinom	Gomez-Acebo I et al., PLOS One 2016	2016	Alle Antihypertensiva	Case-Control-Studie, MCC-Spain Study, N = 1736 Frauen mit Mamma-Ca vs. N = 1895 gesunde Kontrollen	CAA > 5 Jahre: OR 1,77 (CI 0,99–3,17), BMI > 25: OR 2,54 (CI 1,24–5,22) invasive Tumoren OR 1,96 (CI 1,09–3,97) AT1-RA: nur bei prämenopausalen Frauen erhöhtes Risiko (OR 4,27; CI 1,32–13,84) andere Antihypertensiva: kein erhöhtes Risiko	

Mamma-Karzinom	Chen L et al., Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2017	2017	Alle Antihypertensiva	Linked Surveillance, Epidemiology and End-Results (SEER)-Medicare database, N = 14,766 Frauen, N = 791 Zweit-Tumoren der Mamma (Second breast Cancer event, SBCE)	Diuretika: höheres Risiko für Rezidiv des Mamma-Ca (+ 29–51 %) BB: 41 % höheres Mamma-Ca-Mortalitätsrisiko andere Antihypertensiva: keine Korrelation
Mamma-Karzinom	Ni H et al., Oncotarget 2017	2017	Alle Antihypertensiva	Metaanalyse aus 21 Studien, N = 3,116.266	Keine Assoziation einer antihypertensiven Therapie mit Mamma-Ca (RR 1,02, CI 0,98–1,06) keine Assoziation für die untersuchten Antihypertensiva-Klassen (BB, CAA, ACE-Hemmer/AT1-RA, Diuretika) Erniedrigtes Risiko für Mamma-Ca bei Therapie mit einem ACE-Hemmer/AT1-RA (RR 0,80, CI 0,67–0,95)
Nierenzell-Karzi- nom	Finkle, WD et al., Cancer Causes Control 1993	1993	Diuretika	Retrospektive Analyse von Krankengeschichten, N = 382	OR 2,9 (CI 1,7–4,7)
Nierenzell-Karzi- nom	Weinmann S et al., Am J Epidemiol 1994	1994	Diuretika	Case-Control-Studie 1980–1991	OR 2,2 (CI 1,2–3,9) Männer, OR 1,8 (CI 1,01–3,2) Frauen
Nierenzell-Karzi- nom	Chow WH et al., Cancer Epidemiol Biomarkers 1995	1995	Diuretika	Case-Control Studie (N = 440) und 691 Kontrollen	OR 1,4 (CI 0,8–2,2)
Nierenzell-Karzi- nom	Heath CW et al., Am J Epidemiol 1997	1997	Diuretika vs. andere Antihypertensiva	Prospektive Kohortenstudie N = 998.904, 1982–1989, N = 335 Nierenzell-Ca-Patienten	Antihypertensiva ohne Diuretika: RR 2,2 (CI 1,4–3,5) Antihyper- tensiva mit Diuretika RR 2,5 (CI 1,5–4,3)
Nierenzell-Karzi- nom	Fryzek JP et al., Am Br J Cancer 2005	2005	Alle Antihypertensiva	N = 335.682 Einwohner in Dänemark, davon N = 113.298 mit Antihypertensiver Therapie, 1989–2002, Mittleres Follow-up 10 Jahre	RR 1,6 (CI 1,3–1,9) für Nierenzell-Ca bei Patienten mit anti- hypertensiver Therapie
Nierenzell-Karzi- nom	Corrao G et al., Curr Drug Saf 2007	2007	Alle Antihypertensiva	Gepoolte Analyse (MEDLINE-basiert) von 18 Studien	OR 1,62 (CI 1,24–2,12) für Hypertonie, OR 1,43 (CI 1,12–1,83) für Diuretika, OR 1,51 (CI 1,21–1,87) andere Antihypertensiva
Ovarial-Karzinom	Huang T et al., Int J Cancer 2016	2016	Alle Antihypertensiva	N = 90.384 Frauen der Nurses' Health Study (NHS) zwischen 1988–2012 und N = 113.121 NHSII Frauen zwischen 1989–2011, N = 948 Fälle von Ovarial-Ca	Keine Assoziation von Hypertonie mit Ovarial-Ca Alle Antihypertensiva: HR 1,01 (CI 0,88–1,16) Thiazid-Diuretika: 1,37 (CI 1,13–1,68) CAA: reduziertes Risiko (HR 0,73, CI 0,53–1,01) andere Antihypertensiva: keine Assoziation
Prostata-Karzinom	Perron L, et al., Cancer Causes Control 2004	2004	Alle Antihypertensiva	Gematchte Case-Control-Studie, N = 2221 Fälle und N = 11.105 Kontrollen	Alle Antihypertensiva: RR 0,98 (CI 0,88–1,08), reduziertes Risi- ko bei Betablockern 0,86 (CI 0,77–0,96)
Prostata-Karzinom	Ronquist G et al., Prostate 2004	2004	Alle Antihypertensiva, Captopril	Gematchte Case-Control-Studie	Alle Antihypertensiva: keine Assoziation. Captopril: RR 0,7 (CI 0,4–1,2)
Prostata-Karzinom	Kempainen KJ et al., Cancer Causes Control 2011	2011	Alle Antihypertensiva	Case-Control-Studie Finnland 1995–2002, 24.657 Case Control) Finnish Cancer Registry und Population Register Center	Alle Prostata-Ca: OR 1,16 (CI 1,12–1,21), Risiko für fortgeschrit- tenes Prostata-Ca: OR 1,08 (CI 0,98–1,18)
Prostata-Karzinom	Cao L et al., BMC Urol 2018	2018	Alle Antihypertensiva	Metanalyse aus 12 Kohortenstudien und 9 Case- Control-Studien	CAA: Erhöhtes Risiko für Prostata-Ca (RR 1,09, CI 0,97–1,21) ACE-Hemmer und AT1-RA: keine Assoziation Diuretika: keine Assoziation
Prostata-Karzinom	Santala EE et al., Int J cancer 2019	2019	Alle Antihypertensiva	Finnische Kohortenstudie, N = 14.422 Patienten mit operiertem Prostata-Ca	Antihypertensiva gesamt: erhöhte Mortalität AT1-RA: reduzierte Mortalität (HR 0,43, CI 0,26–0,72)
Urothel-Karzinom	Jiang X et al., Carcinogenesis 2010	2010	Alle Antihypertensiva	Fall-Kontroll-Studie Los Angeles/USA, N = 1585 Fälle	Antihypertensive Therapie inkl Diuretika: RR 1,06 (CI 0,86–1,3) vs. Normotoniker Unbehandelte Hypertoniker: OR 0,65, CI 0,48–0,88

Mitteilungen aus der Redaktion

Abo-Aktion

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung kostenloses e-Journal-Abo](#)

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)