

Karzinogenität von Psychopharmaka: Eine systematische Überprüfung der von der US-amerikanischen Food and Drug Administration vorgeschriebenen präklinischen In-vivo-Studien

Andrea Amerio^{1,2}, Juan Francisco Gálvez^{2,3}, Anna Odone^{4,5},
Shannon A Dalley⁶ und S Nassir Ghaemi^{2,7}



Abstrakt

Ziel: Das Zulassungsverfahren der US-amerikanischen Food and Drug Administration für Psychopharmaka erfordert Sicherheitsstudien zur Karzinogenität bei Tieren. Diese Studien werden regelmäßig durchgeführt und bieten eine Datenbank zur Bewertung des potenziellen biologischen Risikos einer Karzinogenität beim Menschen. Dieser Bericht ist eine systematische Überprüfung dieser Datenbank für Psychopharmaka.

Methode: Sofern verfügbar, wurden von der US-amerikanischen Food and Drug Administration genehmigte Registrierungsdaten („Packungsbeilagen“) für alle Psychopharmaka in den folgenden Klassen untersucht: Antidepressiva, Antipsychotika, Benzodiazepine/sedierende Hypnotika, Amphetamine und Antikonvulsiva.

Ergebnisse: Insgesamt zeigten (atypische) Antipsychotika der neuen Generation (90 %, 9/10 Wirkstoffe) und Antikonvulsiva (85,7 %, 6/7 Wirkstoffe) die höchsten Hinweise auf Karzinogenität unter den bewerteten Psychopharmakaklassen. Antidepressiva (63,6 %, 7/11) und Benzodiazepine/Sedativa-Hypnotika (70 %, 7/10) folgten, und Stimulanzien (mit Ausnahme von Methylphenidat) folgten (25 %, 1/4 Wirkstoffe). Insgesamt wiesen 71,4 % aller untersuchten Arzneimittel (30/42) in 43,2 % (38/88) der spezifischen experimentellen Studien Hinweise auf Karzinogenität auf.

Schlussfolgerungen: Analysen der US-amerikanischen Food and Drug Administration zeigen, dass fast alle atypischen Antipsychotika und Antikonvulsiva bei Tieren krebserregend sind, ebenso wie die meisten Antidepressiva sowie Benzodiazepine und Methylphenidat. Diese tierexperimentellen Ergebnisse reichen nicht aus, um endgültige Schlussfolgerungen beim Menschen zu ziehen, sie liefern jedoch Daten, die im Rahmen des Einwilligungsverfahrens für die klinische Behandlung berücksichtigt werden könnten.

Schlüsselwörter

Psychopharmaka, Karzinogenität, Food and Drug Administration, präklinische Studien

Einführung

Der Einsatz psychotroper Medikamente hat in den letzten zwei Jahrzehnten dramatisch zugenommen (Pincus et al., 1998). In den Vereinigten Staaten wurden im Jahr 2005 etwa 27 Millionen Menschen mit Antidepressiva behandelt, verglichen mit 13,3 Millionen im Jahr 1996, was einem Gesamtanstieg von 74 % entspricht (Olson und Marcus, 2009). Jüngste verfügbare Daten (für das Kalenderjahr 2009) deuten darauf hin, dass die gesamten Einzelhandelsverordnungen für Psychopharmaka in den USA 380 Millionen US-Dollar überstiegen, was Nettokosten in Höhe von 22 Milliarden US-Dollar entspricht (Greenblatt et al., 2011). Der größte Anteil der Verschreibungen von Psychopharmaka erfolgt auf der Ebene der Primärversorgung (Mojtabai und Olson, 2008); in der Regel bei Angstzuständen und depressiven Symptomen und deren körperlichen Begleiterscheinungen (Linden et al., 1999). Angesichts des umfangreichen Einsatzes dieser Wirkstoffe dürfte ein krebserzeugendes Risiko bestehen

1Abteilung für Psychiatrie, Abteilung für Neurowissenschaften, Universität Parma, Parma, Italien

2Mood Disorders Program, Tufts Medical Center, Boston, MA, USA

3 Medizinische Fakultät der Javeriana-Universität, Bogotá, Kolumbien

4Abteilung für öffentliche Gesundheit, Medizinische Fakultät, Universität Parma, Parma, Italien

5Abteilung für globale Gesundheits- und Sozialmedizin, Harvard Medical Schule, Boston, MA, USA

6Abteilung für Klinische Psychologie, Roosevelt University, Chicago, IL, USA

7Tufts University School of Medicine, Boston, MA, USA

Korrespondierender Autor:

Andrea Amerio, Abteilung für Psychiatrie, Abteilung für Neurowissenschaften, Universität Parma, c/o Ospedale Maggiore, Pad. 21 - Braga, Viale A. Gramsci 14, 43126 Parma, Italien.
E-Mail: andrea.amerio@studenti.unipr.it

Bei der Verschreibung langfristiger medikamentöser Therapien sollte sorgfältig abgewogen werden. Aus Sicht der öffentlichen Gesundheit führt selbst ein kleiner erhöhter Risikofaktor, wenn er auf eine große Bevölkerung angewendet wird, zu vielen vermeidbaren Krankheitsfällen (Rose, 1981).

Das Zulassungsverfahren der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) für Psychopharmaka erfordert eine Reihe von Sicherheitsstudien. In diesen Sicherheitsstudien werden alle Medikamente mit ähnlichen präklinischen Paradigmen untersucht. Karzinogenität ist eines der bewerteten Ergebnisse. In der veröffentlichten wissenschaftlichen Literatur wurden einige Bedenken hinsichtlich der potenziellen Karzinogenität einiger Psychopharmaka geäußert (Brambilla und Martelli, 2009; Jacobs und Hatfield, 2013). Klinische Studien sind jedoch heterogen und berücksichtigen selten mögliche Störfaktoren (Kripke et al., 2012; Pottgard et al., 2013). Präklinische Studien sind umfangreich und verwenden unterschiedliche Methoden, was Vergleiche zwischen Studien schwierig macht (Bucher et al., 1994; Watkins et al., 1992).

Darüber hinaus könnte die Nichtveröffentlichung negativer Studien zu einer Verzerrung bei der Bewertung der veröffentlichten wissenschaftlichen Literatur führen (Easterbrook et al., 1991). Die FDA-basierten Studien – in denen alle Wirkstoffe auf einheitliche Weise bewertet werden – können eine Datenbasis bereitstellen, die untersucht werden kann und so Vergleiche innerhalb und zwischen Arzneimittelklassen ermöglicht.

Wir haben die präklinischen In-vivo-Beweise der FDA überprüft, um das karzinogene Risiko zwischen und zwischen Arzneimittelklassen zu bewerten und zu vergleichen, wobei der Schwerpunkt auf den am häufigsten verwendeten Psychopharmaka lag.

Methoden

Es wurde eine systematische Überprüfung der präklinischen Beweise der FDA durchgeführt, um unveröffentlichte präklinische Studien zur Karzinogenität der am häufigsten vermarkteten Psychopharmaka zu ermitteln. Die Daten stammen aus der endgültigen Packungsbeilage, die vom Center of Drug Evaluation and Research der FDA genehmigt wurde und auf der offiziellen Website der FDA verfügbar ist (www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/).

OrganizationCharts/ucm347877.htm).

Daten zu Karzinogenitätsergebnissen, einschließlich der tumorfördernden Aktivität und der Häufigkeit der Tumorinzidenz, wurden aus in vivo durchgeführten Tierversuchen gewonnen. Es wurde eine deskriptive Analyse durchgeführt und die Ergebnisse nach Medikamentenklasse zusammengefasst. Die folgenden Arzneimittelkategorien wurden berücksichtigt: Antidepressiva, Antipsychotika, Benzodiazepine/Sedativa-Hypnotika, Amphetamine und Stimulanzien, Lithium und Antikonvulsiva.

Für jedes Arzneimittel wurde die Anzahl der Studien zusammengestellt, die über ein positives oder negatives Karzinogenitätsrisiko berichteten (Tabellen 1–5).

Für einige Wirkstoffe lagen keine Daten vor, meist ältere Medikamente, die auf den US-Markt kamen, bevor in den 1960er und 1970er Jahren die aktuellen Wirksamkeits- und Sicherheitsverfahren der FDA eingeführt wurden: Amitriptylin, Desipramin, Nortriptylin (trizyklische Antidepressiva – TCAs); Phenelzin, Tranylcypromin (Monoaminoxidase-Hemmer – MAOIs); Chlorpromazin (typisches Antipsychotikum) und Paliperidon (atypisches Antipsychotikum);

Bromazepam, Clonazepam (Benzodiazepine) und Chlordiazepoxid (Beruhigungsmittel-Hypnotikum); Dextroamphetamin, Hydroxyamphetamin, Methamphetamin (Amphetamine); und Lithium.

Ergebnisse

Wenn alle untersuchten psychotropen Wirkstoffe kombiniert werden, wiesen 71,4 % (30/42) der Wirkstoffe einige präklinische Hinweise auf Karzinogenität auf. Unter den Antidepressiva (Tabelle 1) waren 63,6 % (7/11) der untersuchten Wirkstoffe mit Karzinogenität assoziiert, wobei 45 % (9/20) aller Studien positiv auf Karzinogenität waren. Spezifische Wirkstoffe, die mit Karzinogenität assoziiert sind, waren Mirtazapin, Sertralin, Paroxetin, Citalopram und Escitalopram, Duloxetin und Bupropion. Wirkstoffe, die nicht mit Karzinogenität assoziiert sind, waren Fluoxetin, Venlafaxin, Trazodon und Imipramin. Unter den Antipsychotika (Tabelle 2) waren 90 % (9/10) der untersuchten Wirkstoffe mit Karzinogenität assoziiert, wobei 69,6 % (16/23) aller Studien positiv auf Karzinogenität waren. Mit Ausnahme von Clozapin wurden alle Wirkstoffe mit Karzinogenität in Verbindung gebracht.

Unter Benzodiazepinen und Sedativa-Hypnotika (Tabelle 3) waren 70 % (7/10) der untersuchten Wirkstoffe mit Karzinogenität assoziiert, wobei 55 % (11/20) aller Studien positiv auf Karzinogenität waren. Spezifische Wirkstoffe, die mit Karzinogenität assoziiert sind, waren Clonazepam, Zolpidem, Zaleplon, Diazepam, Eszopiclon, Oxazepam und Midazolam. Wirkstoffe, die nicht mit Karzinogenität in Verbindung gebracht wurden, waren Lorazepam, Alprazolam und Triazolam.

Unter den Amphetaminen und Stimulanzien (Tabelle 4) waren 25 % (1/4) der untersuchten Wirkstoffe mit Karzinogenität assoziiert, wobei 10 % (1/10) aller Studien positiv auf Karzinogenität waren. Nur Methylphenidat wurde in einem Drittel der Studien mit diesem Wirkstoff mit Karzinogenität in Verbindung gebracht. Amphetaminsalze, Modafinil und Atomoxetin wurden nicht mit Karzinogenität in Verbindung gebracht.

Unter den Antikonvulsiva (Tabelle 5) wurden 85,7 % (6/7) der untersuchten Wirkstoffe mit Karzinogenität in Verbindung gebracht, wobei 64,3 % (9/14) aller Studien eine positive Karzinogenität aufwiesen. Der einzige Wirkstoff, der nicht mit Karzinogenität in Verbindung gebracht wurde, war Lamotrigin. Spezifische Wirkstoffe, die mit Karzinogenität assoziiert sind, waren Valproat, Carbamazepin, Gabapentin, Pregabalin, Oxcarbazepin und Topiramaten. In den FDA-basierten Sicherheitsinformationen lagen keine Daten für Lithium vor.

Diskussion

Unter den Psychopharmakaklassen zeigten (atypische) Antipsychotika und Antikonvulsiva der neuen Generation die höchsten Hinweise auf Karzinogenität, wobei fast alle Wirkstoffe (mit Ausnahme von Clozapin und Lamotrigin) in präklinischen Studien der FDA krebserregend waren. Ein Großteil der Antidepressiva (63,6 %), Benzodiazepine und Sedativa-Hypnotika (70 %) erwiesen sich ebenfalls als krebserregend. In der Klasse der Amphetamine/Stimulanzien ist nur Methylphenidat enthalten

Tabelle 1. Zusammenfassung der präklinischen Studien der FDA zum krebserzeugenden Risiko vermarkteter Antidepressiva.

Drogentypa	Anzahl der Studien	Tierdosis		Kommentare	(+) MRHD (ȳ)	
TCAs						
Imipramin	1	R	<i>Ratten</i> : 90 mg/kg; 3 Monate	<i>Ratten</i> : Keine Hinweise darauf Karzinogenität		X
SRI						
Citalopram	2	HERR	<i>NMRI/BOM-Mäuse</i> : Bis zu 240 mg/kg/ Tag; 18 Monate <i>COBS WI-Ratten</i> : Bis zu 24 mg/kg/Tag; 24 Monate	<i>NMRI/BOM-Mäuse</i> : Keine Hinweise darauf Karzinogenität <i>COBS WI-Ratten</i> : Erhöhte Inzidenz eines Dünndarmkarzinoms (8 oder 24 mg/ kg/Tag)	X 1,3; 4x	X
Escitalopram 2		HERR	<i>NMRI/BOM Mäuse</i> : Bis zu 240 mg/kg/ sterben; 18 Monate <i>COBS WI Ratten</i> : Bis zu 24 mg/kg/Tag; 24 Monate	<i>NMRI/BOM Mäuse</i> : Keine Hinweise darauf Karzinogenität (bis zu 240 mg/kg/ Tag) <i>COBS WI Ratten</i> : Erhöhte Inzidenz von Dünndarmkarzinomen (8, 24 mg/kg/ Tag)	X NS	X
Fluoxetin	2	HERR	<i>Mäuse</i> : Bis zu 12 mg/ kg/Tag; 2 Jahre <i>Ratten</i> : Bis zu 10 mg/ kg/Tag; 2 Jahre	<i>Mäuse</i> : Keine Hinweise auf Karzinogenität <i>Ratten</i> : Keine Hinweise darauf Karzinogenität		X X
Paroxetin	2	HERR	<i>Mäuse</i> : 1, 5, 25 mg/ kg/Tag; 2 Jahre <i>Ratten</i> : 1, 5, 20 mg/ kg/Tag; 2 Jahre	<i>Mäuse</i> : Kein medikamentenbedingter Anstieg der Anzahl an Mäusen mit Tumoren <i>Ratten</i> : Erhöhte Inzidenz von Retikulumzellsarkomen, lymphoretikulären Tumoren (ȳ)	X 3,2x	X
Sertralin	2	HERR	<i>CD-1-Mäuse</i> : Bis zu 40 mg/kg/Tag; Lebensdauer <i>Long-Evans-Ratten</i> : Bis zu 40 mg/kg/Tag; Lebensdauer	<i>CD-1-Mäuse</i> : Dosisabhängig erhöhte Inzidenz von Leberadenomen (ȳ) <i>Long-Evans-Ratten</i> : Erhöhte Inzidenz von Follikel Adenome der Schilddrüse (ȳ); erhöhte Inzidenz von Uteruserkrankungen Adenokarzinome	X 0,25–1,0x X 2x	 0,5–2,0x
SNRIs						
Duloxetin	2	HERR	<i>Mäuse</i> : Bis zu 140 mg/kg/Tag (ȳ); 2 Jahre; bis zu 100 mg/kg/Tag (ȳ); 2 Jahre <i>Ratten</i> : Bis zu 27 mg/ kg/Tag (ȳ); 2 Jahre; bis zu 36 mg/kg/Tag (ȳ); 2 Jahre	<i>Mäuse</i> : Erhöhtes Vorkommen von hepatozelluläre Adenome und Karzinome (ȳ) <i>Ratten</i> : Keine Hinweise auf Karzinogenität	X 11x	X
Venlafaxin	2	HERR	<i>Mäuse</i> : Bis zu 120 mg/kg/Tag; 18 Monate <i>Ratten</i> : Bis zu 120 mg/kg/ Tag; 24 Monate	<i>Mäuse</i> : Keine Hinweise darauf Karzinogenität <i>Ratten</i> : Keine Hinweise darauf Karzinogenität		X X

(Fortsetzung)

Tabelle 1. (Fortsetzung)

Drogentypa	Anzahl der Studien	Tierdosis	Kommentare	(+) MRHD (ȳ)	
NaSSAs					
Mirtazapin	2	HERR	<i>Mäuse:</i> 2, 20, 200 mg/kg/Tag; 2 Jahre <i>Ratten:</i> 2, 20, 60 mg/kg/Tag; 2 Jahre	<i>Mäuse:</i> Erhöhte Inzidenz von hepatozellulären Adenomen und Karzinomen bei (ȳ) bei der hohen Dosis <i>Ratten:</i> Erhöhte Inzidenz von hepatozellulären Adenomen bei mittleren/hohen Dosen (ȳ), hepatozellulären Tumoren, follikulären Adenomen/Zystadenomen der Schilddrüse und Karzinomen bei hohen Dosen (ȳ)	X 12x X 45x
SARIs					
Trazodon	1	R	<i>Ratten:</i> 300 mg/kg/Tag; 18 Monate	<i>Ratten:</i> Keine Hinweise auf Karzinogenität	X
Atypische Antidepressiva					
Bupropion	2	HERR	<i>Mäuse:</i> Bis zu 150 mg/kg/Tag; Lebensdauer <i>Ratten:</i> Bis zu 300 mg/kg/Tag; Lebensdauer	<i>Mäuse:</i> Keine Hinweise auf Karzinogenität <i>Ratten:</i> Erhöhte Inzidenz nodulärer proliferativer Leberläsionen	X 2–7x X
Gesamtzahl positiver und negativer Studien				9	11

FDA: US-amerikanische Lebensmittel- und Arzneimittelbehörde; R: Ratten; M: Mäuse; NS: nicht angegeben; ȳ: männlich; ȳ: weiblich; MRHD: empfohlene Höchstdosis für den Menschen auf mg/m²-Basis; (+): Gesamtzahl positiver Studien; (ȳ): Gesamtzahl der negativen Studien; TCAs: trizyklische Antidepressiva; SRIs: Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; SNRIs: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; NaSSAs: noradrenerge und spezifische serotonerge Antidepressiva; SARIs: Serotoninantagonisten und Wiederaufnahmehemmer.

Für Amitriptylin, Desipramin, Nortriptylin (TCAs), Phenelzin und Tranylcypromin (Monoaminoxidasehemmer) lagen keine Daten vor. MAOIs).

ein Zentrum für Arzneimittelbewertung und -forschung (nd).

wiesen Hinweise auf Karzinogenität auf. Wenn man alle untersuchten psychotropen Wirkstoffe zusammenfasst, wiesen etwa 71 % der Wirkstoffe präklinische Hinweise auf Karzinogenität auf.

Diese Ergebnisse müssen im Kontext der Standards zur Bewertung der potenziellen Karzinogenität beim Menschen anhand tierbasierter Studien sowie der verfügbaren Erkenntnisse aus Studien am Menschen interpretiert werden. Jeder Aspekt, die Standards der Untersuchung der Karzinogenität bei Tieren und die Studien am Menschen selbst, werden der Reihe nach berücksichtigt.

Tierarten und -stämme

Präklinische In-vivo-Studien der FDA zur Bewertung des krebserzeugenden Potenzials von Arzneimitteln werden an Mäusen und Ratten beiderlei Geschlechts durchgeführt und erstrecken sich häufig über die durchschnittliche Lebensdauer der Spezies (18 bis 24 Monate für Mäuse; 24 bis 30 Monate für Ratten) (Hayes et al., 2011). Um sicherzustellen, dass 30 Ratten pro Dosis die zweijährige Studie überleben, werden in der Studie häufig 60 Ratten pro Gruppe und Geschlecht eingesetzt. Es ist wichtig, zwischen verschiedenen Ratten- und Mäusestämmen zu unterscheiden. Wie aus jüngsten Studien des National Toxicology Program (NTP) hervorgeht, kommt es bei Fisher 344 (F344)-Ratten und B6C3F1-Mäusen häufig zu Hodenerkrankungen

Tumoren und Leukämien bzw. Lebertumoren (Casarett und Klaassen, 2008). Wichtige Entscheidungen umfassen auch die Anzahl der Medikationsdosen und Dosisstufen sowie Einzelheiten zur erforderlichen Histopathologie. Sowohl makroskopische als auch mikroskopische pathologische Untersuchungen werden nicht nur an Tieren durchgeführt, die die Arzneimittelexposition überleben, sondern auch an Tieren, die vorzeitig sterben.

Medikamentendosen

Um das krebserzeugende Potenzial von Arzneimitteln zu testen, sind hohe Arzneimitteldosen erforderlich. Dies ist auf statistische und experimentelle Designbeschränkungen chronischer Bioassays zurückzuführen. Um mit statistischer Sicherheit eine Krebsinzidenz von 0,5 % (über 1 Million zusätzliche Krebstodesfälle pro Jahr in den Vereinigten Staaten) in einer Gruppe von Versuchstieren zu identifizieren, wären mindestens 1000 Versuchstiere erforderlich, vorausgesetzt, dass ohne Exposition keine Tumoren vorhanden wären. Um die potenzielle Karzinogenität eines Medikaments in den Dosen zu testen, denen Menschen normalerweise ausgesetzt sind, wäre die Verwendung einer unpraktisch großen Anzahl von Tieren erforderlich. Eine Alternative hierzu besteht darin, anzunehmen, dass ein Zusammenhang zwischen der verabreichten Dosis und der verabreichten Dosis besteht

Tabelle 2. Zusammenfassung der präklinischen Studien der FDA zum krebserzeugenden Risiko vermarkteter Antipsychotika.

Drogentypa	Anzahl der Studien	Tierdosis	Kommentare	(+) MRHD (ȳ)	
Typische Antipsychotika					
Haloperidol 2		HERR	<p><i>Albino-Swiss-Mäuse:</i> Bis zu 5 mg/kg/Tag; 18 Monate</p> <p><i>Wistar-Ratten:</i> Bis zu 5 mg/kg/Tag; 24 Monate</p>	<p><i>Mäuse:</i> Erhöhte Inzidenz von Brustdrüsenneoplasien und Gesamttumorinzidenz beim 5- und 20-fachen der höchsten anfänglichen Tagesdosis (ȳ); erhöhte Inzidenz von Neoplasien der Hypophyse bei 20-facher Tagesdosis (ȳ)</p> <p><i>Ratten:</i> Keine Hinweise auf Karzinogenität</p>	X NS X
Atypische Antipsychotika					
Aripiprazol 3		HERR	<p><i>ICR-Mäuse:</i> 1, 3, 10, 30 mg/kg/Tag Lebensdauer</p> <p><i>SD-Ratten:</i> 1, 3, 10 mg/kg/Tag lebenslang</p> <p><i>F344-Ratten:</i> 10, 20, 40, 60 mg/kg/Tag; 2 Jahre</p>	<p><i>ICR-Mäuse:</i> Erhöhte Inzidenz von Hypophysenadenomen, Brustdrüsenadenokarzinomen und Adenoakanthomen (ȳ; Prolaktin-vermittelt)</p> <p><i>SD- und F344-Ratten:</i> Erhöhte Inzidenz von Brustdrüsen-Fibroadenomen (ȳ) (10 mg/kg/Tag), Nebennierenrindenzinome und kombinierte Nebennierenrindenadenome/Karzinome (ȳ) (60 mg/kg/Tag)</p>	X 0,1–0,9x X 0,1x X 14x
Asenapin 2		HERR	<p><i>Mäuse:</i> 10 mg zweimal täglich, lebenslang</p> <p><i>SD-Ratten:</i> lebenslang</p>	<p><i>Mäuse:</i> Erhöhte Inzidenz maligner Lymphome (ȳ)</p> <p><i>SD-Ratten:</i> Keine Hinweise darauf Karzinogenität</p>	X 1,5x (PL) X
Clozapin 2		HERR	<p><i>Mäuse:</i> Bis zu 900 mg/Tag</p> <p><i>Ratten:</i> Bis zu 900 mg/Tag</p>	<p><i>Mäuse:</i> Keine Hinweise auf Karzinogenität</p> <p><i>Ratten:</i> Keine Hinweise darauf Karzinogenität</p>	X X
Iloperidon 3		HERR	<p><i>CD-1-Mäuse:</i> 2,5, 5, 10 mg/kg/Tag</p> <p><i>SD-Ratten:</i> 4, 8, 16 mg/kg/Tag</p> <p><i>Wistar-Ratten:</i> 25, 75, 200 mg/kg/Tag in ȳ und 50, 150, 250 mg/kg/Tag in ȳ (Metabolit P95)</p>	<p><i>CD-1-Mäuse:</i> Erhöhte Inzidenz bösartiger Brustdrüsentumoren bei ȳ (Prolaktin-vermittelt) (2,5 mg/kg/Tag)</p> <p><i>SD-Ratten:</i> Keine Hinweise auf Karzinogenität</p> <p><i>Wistar-Ratten:</i> Arzneimittelbedingte neoplastische Veränderungen traten bei ȳ auf, in der Hypophyse bei allen Dosen und in der Bauchspeicheldrüse bei der hohen Dosis (Prolaktin vermittelt)</p>	X 0,5x X 0,4; 3; 23x (PL)

(Fortsetzung)

Tabelle 2. (Fortsetzung)

Drogentypa	Anzahl der Studien	Tierdosis	Kommentare	(+) MRHD (ȳ)		
Lurasidon	2	HERR	<i>Mäuse:</i> 30, 100, 300, 650 mg/kg/Tag <i>Ratten:</i> 12, 36 mg/kg/Tag Lebensdauer	<i>Mäuse:</i> Erhöhtes Vorkommen von bösartige Brustdrüsentumoren und Hypophysenadenome (F; Prolaktin vermittelt) <i>Ratten:</i> Erhöhtes Vorkommen von Brustdrüsenkarzinome (ȳ; Prolaktin-vermittelt)	X 14x X 6x	
Olanzapin	3	HERR	<i>Mäuse:</i> 3, 10, 30/20 mg/kg/Tag (ȳ); 0,25, 2, 8 mg/kg/Tag (ȳ); 78 Wochen <i>Ratten:</i> 0,25, 1, 2,5, 4 mg/kg/Tag (ȳ); 0,25, 1, 4, 8 (ȳ); 2 Jahre	<i>Mäuse:</i> Erhöhte Inzidenz von Leberhämangiomen und Hämangiosarkomen (ȳ) <i>Mäuse:</i> Keine Hinweise auf Karzinogenität <i>Ratten:</i> Erhöhtes Vorkommen von Brustdrüsenadenome, Adenokarzinome (ȳ; Prolaktin vermittelt)	X 2x X 0,5–2x	X
Quetiapin	2	HERR	<i>C57BL-Mäuse:</i> 20, 75, 250, 750 mg/kg/Tag; 2 Jahre <i>Wistar-Ratten:</i> 25, 75, 250 mg/kg/Tag; 2 Jahre	<i>C57BL-Mäuse:</i> Erhöhte Inzidenz von follikulären Adenomen der Schilddrüse (ȳ) <i>Wistar-Ratten:</i> Erhöhte Inzidenz von Brustdrüsen-Adenokarzinomen (ȳ; Prolaktin vermittelt)	X 1,5, 4,5x X 0,3; 1; 3x	
Risperidon	2	HERR	<i>Albino-Swiss-Mäuse:</i> 0,63, 2,5, 10 mg/kg/Tag; 18 Monate <i>Wistar-Ratten:</i> 0,63, 2,5, 10 mg/kg/Tag; 25 Monate	<i>Albino-Swiss-Mäuse:</i> Erhöht Inzidenz bei Hypophysenadenomen, Brustdrüsenadenokarzinomen (ȳ; Prolaktin vermittelt) <i>Wistar-Ratten:</i> Erhöhte Inzidenz bei endokrinen Pankreasadenomen (ȳ), Brustdrüsenadenokarzinomen (ȳ,ȳ; Prolaktin-vermittelt)	X 0,2; 0,75; 3x X 0,4; 1,5; 6x	
Ziprasidon	2	HERR	<i>CD-1-Mäuse:</i> 2, 6, 12 mg/kg/Tag; 24 Monate <i>Long-Evans-Ratten:</i> 2, 6, 12 mg/kg/Tag; 24 Monate	<i>CD-1-Mäuse:</i> Dosisabhängig erhöhte Inzidenz von Hypophysenadenomen und -karzinomen sowie Brustdrüsenadenokarzinomen bei allen Dosierungen geprüft <i>Long-Evans-Ratten:</i> Keine Hinweise auf Karzinogenität	X 1–5x X	
Gesamtzahl positiver und negativer Studien				16	7	

FDA: US-amerikanische Lebensmittel- und Arzneimittelbehörde; R: Ratten; M: Mäuse; NS: nicht angegeben; ȳ: männlich; ȳ: weiblich; PL: Plasmaspiegel; SD: Sprague-Dawley; MRHD: empfohlene Höchstdosis für den Menschen auf mg/m²-Basis; (+): Gesamtzahl positiver Studien; (ȳ): Gesamtzahl der negativen Studien. Für Chlorpromazin (typisches Antipsychotikum) und Paliperidon (atypisches Antipsychotikum) lagen keine Daten vor. ein Zentrum für Arzneimittelbewertung und -forschung (nd).

Tabelle 3. Zusammenfassung der präklinischen Studien der FDA zum krebserzeugenden Risiko von auf dem Markt befindlichen Benzodiazepinen und Sedativa-Hypnotika.

Drogentypa	Anzahl der Studien	Tiere	Dosis	Kommentare	(+) MRHD (ȳ)
Benzodiazepine					
Alprazolam	2	HERR	<i>Mäuse:</i> 10 mg/kg/Tag; 2 Jahre	<i>Mäuse:</i> Keine Hinweise auf Karzinogenität	X
			<i>Ratten:</i> 50 mg/kg/Tag; 2 Jahre	<i>Ratten:</i> Keine Hinweise auf Karzinogenität	X
Clobazam	1	R	<i>Ratten:</i> 4, 20, 100 mg/kg/Tag; 2 Jahre	<i>Ratten:</i> Erhöhte Inzidenz von Schilddrüsenfollikelzelladenomen (ȳ, hohe Dosis)	X NS
Diazepam	2	HERR	<i>Mäuse:</i> 75 mg/kg/Tag; 80 Wochen	<i>Mäuse:</i> Erhöhte Inzidenz von Lebertumoren bei ȳ	X 6x
			<i>Ratten:</i> 75 mg/kg/Tag; 2 Jahre	<i>Ratten:</i> Erhöhte Inzidenz von Lebertumoren bei ȳ	X 12x
Lorazepam	1	R	<i>Ratten:</i> 18 Monate	<i>Ratten:</i> Keine Hinweise auf Karzinogenität	X
Midazolam	2	HERR	<i>Mäuse:</i> 1, 9, 80 mg/kg/Tag; 2 Jahre	<i>Mäuse:</i> Erhöhte Inzidenz von Lebertumoren bei ȳ	X NS
			<i>Ratten:</i> 1, 9, 80 mg/kg/Tag; 2 Jahre	<i>Ratten:</i> Erhöhte Inzidenz von gutartigen Follikelzelltumoren der Schilddrüse (ȳ) bei der höchsten getesteten Dosis	X NS
Oxazepam	2	R	<i>Mäuse:</i> 9 Monate	<i>Mäuse:</i> Erhöhte Inzidenz von Leberadenomen und -karzinomen	X 35–100x
			<i>Ratten:</i> 2 Jahre	<i>Ratten:</i> Erhöhte Inzidenz bei gutartigen Follikelzelltumoren der Schilddrüse, testikulären interstitiellen Zelladenomen und Prostataadenomen	X 30x
Triazolam	1	M	<i>Mäuse:</i> 24 Monate	<i>Mäuse:</i> Keine Hinweise auf Karzinogenität	X
Beruhigungsmittel-Hypnotika					
Eszopiclon	5	HERR	<i>Mäuse:</i> Racemisches Zopiclon; 1, 10, 100 mg/kg/Tag; 2 Jahre	<i>Mäuse:</i> Anstieg von Lungenkarzinomen und Karzinomen plus Adenomen (ȳ) sowie Hautfibromen und Sarkomen (ȳ) bei der höchsten getesteten Dosis	X 90x (PL) X
			<i>Mäuse:</i> 100 mg/kg/Tag	<i>Mäuse:</i> Keine erhöhte Inzidenz bei Lungen- oder Hauttumoren.	X 150x (PL)
			<i>p53±transgene Mäuse:</i> 300 mg/kg/Tag	<i>p53±transgene Mäuse:</i> Keine Hinweise auf Karzinogenität	
			<i>Ratten:</i> 16 mg/kg/Tag; 104 Wochen in ȳ; 97 Wochen in ȳ	<i>Ratten:</i> Keine Hinweise auf Karzinogenität	70x (PL) X
Zaleplon	2	HERR	<i>Mäuse:</i> 25, 50, 100, 200 mg/kg/Tag; 2 Jahre	<i>Mäuse:</i> Erhöhte Inzidenz hepatozellulärer Adenome bei ȳ in der Hochdosisgruppe	X 49x
			<i>Ratten:</i> 1, 10, 20 mg/kg/Tag; 2 Jahre	<i>Ratten:</i> Keine Hinweise auf Karzinogenität	
Zolpidem	2	HERR	<i>Mäuse:</i> 4, 18, 80 mg/kg/Tag; 2 Jahre	<i>Mäuse:</i> Keine Hinweise auf Karzinogenität	X 115x
			<i>Ratten:</i> 4, 18, 80 mg/kg/Tag; 2 Jahre	<i>Ratten:</i> Nierenliposarkome bei 4/100 Ratten (3ȳ, 1 ȳ), die 80 mg/kg/Tag erhielten, und 1 Nierenlipom (ȳ) bei einer Dosis von 18 mg/kg/Tag	6x
Gesamtzahl positiver und negativer Studien					11 9

FDA: US-amerikanische Lebensmittel- und Arzneimittelbehörde; R: Ratten; M: Mäuse; NS: nicht angegeben; ȳ: männlich; ȳ: weiblich; PL: Plasmaspiegel; MRHD: empfohlene Höchstdosis für den Menschen auf mg/m²-Basis; (+): Gesamtzahl positiver Studien; (ȳ): Gesamtzahl der negativen Studien.
Für Bromazepam, Clonazepam (Benzodiazepin) und Chlordiazepoxid (Beruhigungsmittel-Hypnotikum) lagen keine Daten vor.
ein Zentrum für Arzneimittelbewertung und -forschung (nd).

Tabelle 4. Zusammenfassung der präklinischen Studien der FDA zum krebserzeugenden Risiko von vermarkteten Amphetaminen und Stimulanzien.

Drogentypa	Anzahl der Studien	Tiere	Dosis	Kommentare	(+) MRHD (ȳ)
Amphetamine					
Amphetamin	2	HERR	<i>Mäuse:</i> Bis zu 30 mg/kg/Tag in ȳ, bis zu 19 mg/kg/Tag in ȳ; 2 Jahre <i>Ratten:</i> Bis zu 5 mg/kg/Tag; 2 Jahre	<i>Mäuse:</i> Keine Hinweise darauf Karzinogenität <i>Ratten:</i> Keine Hinweise darauf Karzinogenität	X X
Methylphenidat	3	HERR	<i>B6C3F1-Mäuse:</i> 60 mg/kg/Tag Lebensdauer <i>F344-Ratten:</i> 45 mg/kg/Tag Lebensdauer <i>p53 ± transgene Mäuse:</i> 60–74 mg/kg/Tag; 24 Wochen	<i>B6C3F1-Mäuse:</i> Erhöhte Inzidenz von hepatozellulären Adenomen und Hepatoblastome (ȳ) <i>F344-Ratten:</i> Keine Hinweise darauf Karzinogenität <i>p53 ± transgene Mäuse:</i> Keine Hinweise auf Karzinogenität	X 30–4x X X
Stimulanzien					
Modafinil	3	HERR	<i>Mäuse:</i> 6, 30, 60 mg/kg/Tag; 78 Wochen <i>Transgene Tg.AC-Mäuse:</i> 125, 250, 500 mg/kg/Tag dermal verabreicht <i>Ratten:</i> 6, 30, 60 mg/kg/Tag; 104 Wochen	<i>Mäuse:</i> Keine Hinweise darauf Karzinogenität <i>Transgene Tg.AC-Mäuse:</i> Keine Hinweise auf Karzinogenität <i>Ratten:</i> Keine Hinweise auf Karzinogenität	X X X
NRI					
Atomoxetin	2	HERR	<i>Mäuse:</i> Bis zu 458 mg/kg/Tag; 2 Jahre <i>Ratten:</i> Bis zu 47 mg/kg/Tag (8–5x MRHD); 2 Jahre	<i>Mäuse:</i> Keine Hinweise auf Karzinogenität <i>Ratten:</i> Keine Hinweise darauf Karzinogenität	X X
Gesamtzahl positiver und negativer Studien					1 9

FDA: US-amerikanische Lebensmittel- und Arzneimittelbehörde; NT: nicht getestet; R: Ratten; M: Mäuse; ȳ: männlich; ȳ: weiblich; MRHD: empfohlene Höchstdosis für den Menschen auf mg/m²- Basis; (+): Gesamtzahl positiver Studien; (ȳ): Gesamtzahl der negativen Studien; NRI: Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer.

Für Dextroamphetamin, Hydroxyamphetamin und Methamphetamin (Amphetamine) lagen keine Daten vor.

ein Zentrum für Arzneimittelbewertung und -forschung (nd).

bKombination der neutralen Sulfatsalze von Dextroamphetamin und Amphetamin, mit dem Dextroisomer von Amphetaminsaccharat und d, l- Amphetaminspartatmonohydrat.

krebserregende Reaktion und verabreichen Sie Tieren Arzneimitteldosen, die hoch genug sind, um in einer Testgruppe angemessener Größe (40 bis 50 Tiere pro Dosis) eine messbare Tumorreaktion hervorzurufen (Casarett und Klaassen, 2008).

Methodische Genauigkeit

Von der FDA vorgeschriebene präklinische In-vivo-Studien folgen den Leitlinien der Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung (OECD) für die Prüfung von Chemikalien und den Leitlinien der Guten Laborpraxis (GLP) für nichtklinische Laborstudien (<http://www.fda.gov/Drugs>). /Drogensicherheit/default.htm). Dies gewährleistet ihre methodische Genauigkeit.

Die OECD-Leitlinien für die Prüfung von Chemikalien sind eine Sammlung der wichtigsten international vereinbarten Prüfmethode, die von Regierungen, der Industrie und unabhängigen Laboratorien zur Bewertung der Sicherheit chemischer Produkte verwendet werden. Sie werden hauptsächlich bei behördlichen Sicherheitsprüfungen und der anschließenden Meldung und Registrierung von Chemikalien eingesetzt. OECD-Testrichtlinien sollten nicht mit Datenanforderungen verwechselt werden, die in die Zuständigkeit nationaler Behörden fallen.

Die GLP-Vorschriften für nichtklinische Laborstudien legen die grundlegenden Mindestanforderungen für Studiendurchführung, Personal, Einrichtungen, Ausrüstung, schriftliche Protokolle, Betriebsabläufe und Studienberichte fest. Einrichtungen, die Studien gemäß den GLP-Vorschriften durchführen, sind dazu verpflichtet

Tabelle 5. Zusammenfassung der präklinischen Studien der FDA zum krebserzeugenden Risiko vermarkteter Antikonvulsiva.

Drogentypa	Anzahl der Studien	Tiere	Dosis	Kommentare	(+) MRHD (ÿ)
Antikonvulsiva					
Carbamazepin	1	R	<i>Mäuse:</i> 25, 75, 250 mg/kg/Tag; 2 Jahre	<i>Mäuse:</i> Dosisabhängig erhöhte Inzidenz von hepatozellulären Tumoren bei ÿ und gutartigen interstitiellen Zelladenomen in den Hoden von ÿ	X NS
Gabapentin	2	HERR	<i>Mäuse:</i> 200, 600, 2000 mg/kg/Tag; 2 Jahre <i>Ratten:</i> 250, 1000, 2000 mg/kg/Tag; 2 Jahre	<i>Mäuse:</i> Keine Hinweise auf Karzinogenität X NS <i>Ratten:</i> Erhöhte Inzidenz von Pankreas-Azinuszelladenomen und -karzinomen bei ÿ die hohe Dosis erhalten	X
Lamotrigin	3	HERR	<i>Mäuse:</i> 30 mg/kg/Tag; 2 Jahre <i>Ratten:</i> 10–15 mg/kg/Tag (entspricht 90 mg/m ² und 60 bis 90 mg/Tag) m ² ; 2 Jahre	<i>Mäuse und Ratten:</i> Keine Hinweise darauf Karzinogenität	X X X
Oxcarbazepin	3	HERR	<i>Mäuse:</i> Bis zu 100 mg/kg/Tag; 2 Jahre <i>Ratten:</i> Bis zu 250 mg/kg/Tag; 10-MHD bis zu 600 mg/kg/Tag; 2 Jahre	<i>Mäuse:</i> Dosisabhängig erhöhte Inzidenz von hepatozellulären Adenomen (ca. 70 mg/g/h). kg/Tag) <i>Ratten:</i> Erhöhte Inzidenz von hepatozellulären Karzinomen bei ÿ (~25 mg/kg/Tag)	X 0,1x X 0,1x
Pregabalin	2	HERR	<i>Mäuse:</i> Bis zu 5000 mg/kg; 2 Jahre <i>Ratten:</i> Bis zu 450 mg/kg bei ÿ, bis zu 900 mg/kg bei ÿ; 2 Jahre	Erhöhte Inzidenz von hepatozellulären Adenomen und/oder Karzinomen bei ÿ und ÿ, die mit MHD (600 mg/kg/Tag) behandelt wurden. Erhöhte Inzidenz gutartiger testikulärer interstitieller Zelltumoren bei ÿ bei 250 mg Oxcarbamazepin/kg/Tag und bei ÿ250 mg MHD/kg/Tag; Erhöhte Inzidenz von körnigem Gebärmutterhals und Vagina bei ÿ bei 600 mg MHD/kg/Tag	X 2,4x
Topiramamat	2	HERR	<i>Mäuse:</i> 20, 75 und 300 mg/kg; 21 Monate <i>Ratten:</i> Bis zu 120 mg/kg; 2 Jahre	<i>Mäuse:</i> Erhöhte Inzidenz von Harnblasentumoren (20, 75 und 300 mg/d kg), statistisch signifikant in ÿ und ÿ 300 mg/kg erhalten <i>Ratten:</i> Keine Hinweise auf Karzinogenität	X 0,5–1x X

(Fortsetzung)

Tabelle 5. (Fortsetzung)

Drogentypa	Anzahl der Studien	Tiere	Dosis	Kommentare	(+) MRHD (ÿ)
Valproat	2	HERR	Mäuse und Ratten: 80, 170 mg/kg/Tag; 2 Jahre	Mäuse: Dosisabhängiger Trend für gutartige Lungenadenome bei ÿ Ratten: Erhöhte Inzidenz subkutaner Fibrosarkome in hoher Dosis ÿ	X <MRHD X <MRHD
Gesamtzahl positiver und negativer Studien					9 6

FDA: US-amerikanische Lebensmittel- und Arzneimittelbehörde; NT: nicht getestet; R: Ratten; M: Mäuse; NS: nicht angegeben; ÿ: männlich; ÿ: weiblich; MHD: Hydroxy-Metabolit; MRHD: empfohlene Höchstdosis für den Menschen auf mg/m²- Basis; (+): Gesamtzahl positiver Studien; (ÿ): Gesamtzahl der negativen Studien. Für Lithium lagen keine Daten vor.

ein Zentrum für Arzneimittelbewertung und -forschung (nd).

verfügen über eine Qualitätssicherungseinheit (QA), die jede Studie überwacht, um die Qualität und Integrität der Sicherheitsdaten zur Unterstützung von FDA-regulierten Produkten zu gewährleisten. Der endgültige Studienbericht sollte eine unterzeichnete Erklärung der Qualitätssicherungseinheit mit den Daten der Inspektion der Studie und der Meldeweg des Ergebnisses enthalten, 2000).

Darüber hinaus bringt die Internationale Konferenz zur Harmonisierung technischer Anforderungen für die Registrierung von Arzneimitteln für den menschlichen Gebrauch (ICH) seit 1990 die Regierungsbehörden und die Pharmaindustrie Europas, Japans und der USA zusammen, um wissenschaftliche und technische Aspekte der Arzneimittelregistrierung zu diskutieren stellen sicher, dass sichere, wirksame und qualitativ hochwertige Medikamente auf möglichst ressourceneffiziente Weise entwickelt und registriert werden.

Relevanz für den Menschen

Die Übertragung tierexperimenteller Erkenntnisse auf den Menschen bleibt umstritten (Hackam und Redelmeier, 2006). Ratten und Mäuse lieferten nur in 70 % der präklinischen Studien übereinstimmende positive oder negative Ergebnisse; Es ist daher unwahrscheinlich, dass die Übereinstimmung zwischen Studien, die an Nagetieren bzw. Menschen durchgeführt wurden, höher wäre (Lave et al., 1988). Darüber hinaus weisen die Nagetiere, die üblicherweise zur Untersuchung des experimentellen Tumorwachstums verwendet werden, im Vergleich zum Menschen erhebliche genetische, molekulare, immunologische und zelluläre Unterschiede auf. Darüber hinaus sind Tiermodelle trotz der jüngsten Entwicklung transgener Mausmodelle zur besseren Identifizierung von Karzinogenen und Wirkmechanismen nicht in der Lage, die komplexen physiologischen Veränderungen, die in der Physiopathologie des Menschen auftreten, vollständig zu reproduzieren (Mak et al., 2014).

Allerdings sind präklinische Studien an Tieren immer noch ein wichtiger Bestandteil des Gefahrenerkennungsprozesses. Alle menschlichen Karzinogene, die ausreichend an Tieren getestet wurden, führen in mindestens einem Tiermodell zu positiven Ergebnissen. „Obwohl dieser Zusammenhang nicht belegen kann, dass alle Wirkstoffe und Gemische, die bei Versuchstieren Krebs verursachen, auch beim Menschen Krebs verursachen, ist er in Ermangelung ausreichender Daten zum Menschen dennoch biologisch plausibel und.“

„Es ist ratsam, Wirkstoffe und Gemische, für die bei Versuchstieren hinreichende Hinweise auf Karzinogenität vorliegen, so zu betrachten, als ob sie ein krebserzeugendes Risiko für den Menschen darstellen würden.“ (Internationale Agentur für Krebsforschung (IARC) und Weltgesundheitsorganisation, 2000).

Verfügbare menschliche Daten

Diese Ergebnisse müssen im Kontext der veröffentlichten wissenschaftlichen Literatur interpretiert werden. Die Ergebnisse veröffentlichter präklinischer Tierstudien sind heterogen. Einige Studien zeigen ein verringertes Krebsrisiko für einige Medikamentenklassen, z. B. Antidepressiva, basierend auf nachgewiesenen positiven immunologischen Wirkungen (z. B. erhöhte Aktivität natürlicher Killerzellen). (Chou et al., 2007; Frick et al., 2008). Andere Studien, wie die FDA-basierten Studien, zeigen eine direkte krebserzeugende Aktivität bei Tieren, die einigen Antidepressiva ausgesetzt waren (Brandes et al., 1992; Iishi et al., 1993).

Auch die Erkenntnisse aus klinischen Studien sind sehr heterogen. Die einzige Metaanalyse zu diesem Thema untersuchte den Zusammenhang zwischen der Einnahme von Antidepressiva und dem Risiko für Brust- und Eierstockkrebs und ergab ein relatives Risiko von 1,11 (95 %-Konfidenzintervall [KI]: [1,03, 1,20]). Wie die Autoren behaupteten, könnte dieser geringe Anstieg des Risikos auf Bevölkerungsebene von Bedeutung sein. Darüber hinaus konnten sie das Risiko eines Publikationsbias nicht ausschließen (Cosgrove et al., 2011). Dennoch kann ein Anstieg des Risikos um 11 % leicht auf potenzielle Störfaktoren zurückgeführt werden, die in der Beobachtungspraxis existieren, wie etwa Rauchen, Ernährung und andere Umweltrisikofaktoren, von denen keiner in der Metaanalyse kontrolliert wurde. Spezifische klinische Studien, von denen einige positiv (Cotterchio et al., 2000; Dalton et al., 2000) und andere negativ (Coogan et al., 2005; Haukka et al., 2010) sind, werden durch ähnliche methodische Einschränkungen behindert.

Die hier vorgestellte FDA-basierte Analyse hat den Vorteil, dass sie für alle Wirkstoffe methodisch konsistent ist und nicht durch Publikationsverzerrungen beeinträchtigt wird. Darüber hinaus ist die Untersuchung auf präklinische Tierversuche beschränkt, wo andere auch nicht

Da Umweltrisikofaktoren kontrolliert oder minimiert werden können, ist die Wahrscheinlichkeit einer verzerrenden Verzerrung geringer. Auch wenn die Relevanz dieser Tierbefunde für Studien am Menschen noch geklärt werden muss, sollten diese grundlegenden wissenschaftlichen Erkenntnisse nicht ignoriert werden. Der Fall der Hormonersatztherapie (HRT) legt nahe, dass eine weit verbreitete Medikamentenklasse krebserregend sein kann, was schließlich durch sehr große randomisierte Studien an Menschen nachgewiesen wurde, die zuvor trotz weit verbreiteter klinischer Anwendung und großer klinischer Beobachtungsstudien jahrzehntlang unentdeckt blieben (Rossouw et al., 2002).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass diese auf Tierstudien beschränkte FDA-basierte Analyse nicht ausreicht, um endgültige Schlussfolgerungen beim Menschen zu ziehen, aber sie liefert relevante tierbasierte Daten, die im Prozess der Einwilligung nach Aufklärung für die klinische Behandlung berücksichtigt werden könnten.

Interessenserklärung

Dr. Amerio, Dr. Gálvez, Dr. Odone und Frau Dalley haben keine potenziellen Interessenkonflikte zu melden. Dr. Ghaemi hat Sunovion und Pfizer in der Forschung beraten und ein Forschungsstipendium von Takeda Pharmaceuticals erhalten.

Finanzierung

Diese Forschung erhielt keine spezifische Förderung von einer Förderagentur im öffentlichen, kommerziellen oder gemeinnützigen Sektor.

Verweise

- Brambilla G und Martelli A (2009) Update zu Genotoxizitäts- und Karzinogenitätstests von 472 vermarkteten Arzneimitteln. *Mutationsforschung* 681: 209–229.
- Brandes LJ, Arron RJ, Bogdanovic RP, et al. (1992) Stimulierung des bösartigen Wachstums bei Nagetieren durch Antidepressiva in klinisch relevanten Dosen. *Krebsforschung* 52: 3796–3800.
- Bucher JR (1998) Update zu Tests des National Toxicology Program (NTP) mit genetisch veränderten oder „transgenen“ Mäusen. *Environmental Health Perspectives* 106: 619–621.
- Bucher JR, Shackelford CC, Haseman JK, et al. (1994) Karzinogenitätsstudien von Oxazepam bei Mäusen. *Grundlegende und angewandte Toxikologie* 23: 280–297.
- Casarett L und Klaassen C (2008) *Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons*. New York: McGraw-Hill Medical.
- Zentrum für Arzneimittelbewertung und -forschung (nd) <http://www.fda.gov/ÜberFDA/ZentrenBüros/Büro für medizinische Produkte und Tabak/CDER/>
- Chou CT, He S und Jan CR (2007) Paroxetin-induzierte Apoptose in menschlichen Osteosarkomzellen: Aktivierung der p38-MAP-Kinase- und Caspase-3-Signalwege ohne Beteiligung der [Ca²⁺]_i-Erhöhung. *Toxikologie und angewandte Pharmakologie* 218: 265–273.
- Coogan PF, Palmer JR, Strom BL, et al. (2005) Verwendung selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer und das Brustkrebsrisiko. *American Journal of Epidemiology* 162: 835–838.
- Cosgrove L, Shi L, Creasey DE, et al. (2011) Antidepressiva und Brust- und Eierstockkrebsrisiko: Eine Überprüfung der Literatur und der Forscher Finanzverbände mit der Industrie. *PLoS One* 6: e18210.
- Cotterchio M, Kreiger N, Darlington G, et al. (2000) Verwendung von Antidepressiva und Brustkrebsrisiko. *Amerikanisches Journal für Epidemiologie* 151: 951–957.
- Dalton SO, Johansen C, Mellemkjaer L, et al. (2000) Antidepressiva und Krebsrisiko. *Epidemiologie* 11: 171–176.
- Easterbrook PJ, Berlin JA, Gopalan R, et al. (1991) Publikationsbias in der klinischen Forschung. *The Lancet* 337: 867–872.
- Frick LR, Palumbo ML, Zappia MP, et al. (2008) Hemmende Wirkung von Fluoxetin auf das Lymphomwachstum durch Modulation der Antitumor-T-Zell-Reaktion durch Serotonin-abhängige und unabhängige Mechanismen. *Biochemische Pharmakologie* 75: 1817–1826.
- Greenblatt DJ, Harmatz JS und Shader RI (2011) Verschreibung von Psychopharmaka in den Vereinigten Staaten: Umfang, Kosten und Ausgaben. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 31: 1–3.
- Hamm DG und Redelmeier DA (2006) Übersetzung von Forschungsergebnissen vom Tier auf den Menschen. *Zeitschrift der American Medical Association* 296: 1731–1732.
- Haukka J, Sankila R, Klaukka T, et al. (2010) Inzidenz von Krebs und Antidepressiva: Rekordverknüpfungsstudie. *International Journal of Cancer* 126: 285–296.
- Hayes AW, Dayan AD, Hall WC, et al. (2011) Eine Überprüfung des Designs von Studien zur Karzinogenität bei Säugetieren und mögliche Auswirkungen alternativer Testverfahren auf die Sicherheitsbewertung von Lebensmittelzutaten. *Regulatorische Toxikologie und Pharmakologie* 60: S1–S34.
- Internationale Agentur für Krebsforschung (IARC) und Weltgesundheitsorganisation (2000) *IARC-Monographien zur Bewertung krebserregender Risiken für den Menschen*. Lyon: Weltgesundheitsorganisation.
- Jacobs AC und Hatfield KP (2013) Geschichte der chronischen Toxizität und tierexperimentellen Karzinogenitätsstudien für Arzneimittel. *Veterinärpathologie* 50: 324–333.
- Ishii H., Tatsuta M., Baba M. et al. (1993) Verstärkung der durch Azoxymethan induzierten experimentellen Karzinogenese im Dickdarm von Ratten durch das trizyklische Antidepressivum Desipramin. *Karzinogenese* 14: 1837–1840.
- Kripke DF, Langer RD und Kline LE (2012) Zusammenhang von Hypnotika mit Mortalität oder Krebs: Eine abgestimmte Kohortenstudie. *BMJ Open* 2: e000850.
- Lave LB, Ennever FK, Rosenkranz HS, et al. (1988) Informationswert des Nagetier-Bioassays. *Natur* 336: 631–633.
- Linden M, Lecrubier Y, Bellantuono C, et al. (1999) Die Verschreibung von Psychopharmaka durch Hausärzte: Eine internationale Gemeinschaftsstudie. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 19: 132–140.
- Mak IW, Evaniew N und Ghert M (2014) Lost in translation: Tiermodelle und klinische Studien zur Krebsbehandlung. *American Journal of Translational Research* 6: 114–118.
- Mojtabai R und Olfson M (2008) Nationale Muster bei der Behandlung von Antidepressiva durch Psychiater und allgemeinmedizinische Anbieter: Ergebnisse der Replikation der nationalen Komorbiditätsumfrage. *Journal of Clinical Psychiatry* 69: 1064–1074.
- Olfson M und Marcus SC (2009) Nationale Muster bei der Behandlung mit Antidepressiva. *Archiv für Allgemeine Psychiatrie* 66: 848–856.
- Pincus HA, Tanielian TL, Marcus SC, et al. (1998) Verschreibungstrends bei Psychopharmaka: Primärversorgung, Psychiatrie und andere medizinische Fachgebiete. *Zeitschrift der American Medical Association* 279: 526–531.
- Pottgard A, Friis S, Andersen M, et al. (2013) Verwendung von Benzodiazepinen oder Benzodiazepin-verwandten Arzneimitteln und das Krebsrisiko: Eine bevölkerungsbasierte Fall-Kontroll-Studie. *Britisches Journal für klinische Pharmakologie* 75: 1356–1364.
- Rose G (1981) Strategie der Prävention: Lehren aus dem Herz-Kreislauf-System Krankheit. *British Medical Journal (Clinical Research Ed)* 282: 1847–1851.
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. (2002) Risiken und Vorteile von Östrogen plus Gestagen bei gesunden Frauen nach der Menopause: Hauptergebnisse der randomisierten kontrollierten Studie der Women's Health Initiative. *Zeitschrift der American Medical Association* 288: 321–333.
- Watkins JR, Gough AW, McGuire EJ, et al. (1992) Calciumvalproat induzierte Uterusadenokarzinome bei Wistar-Ratten. *Toxikologie* 71: 35–47.