

Elisabeth Bronder<sup>1</sup>, Andreas Klimpel<sup>1</sup>, Uwe Helmert<sup>2</sup>, Eberhard Greiser<sup>3</sup>,  
Martin Molzahn<sup>1,4</sup>, Wolfgang Pommer<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup> Institut für Nieren- und Hochdruckforschung Berlin (INHF)

<sup>2</sup> Zentrum für Sozialpolitik, Universität Bremen

<sup>3</sup> Bremer Institut für Präventionsforschung und Sozialmedizin

<sup>4</sup> Humboldt-Krankenhaus Berlin

## Analgetika und Laxantien als Risikofaktoren für Krebs der ableitenden Harnwege – Ergebnisse der Berliner Urothelkarzinom-Studie (BUS)

### Zusammenfassung

In einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie (1990-1995), der Berliner Urothelkarzinom-Studie (BUS), wurden Analgetika und Laxantien als Risiken für die Entwicklung von Urothelkarzinomen im Nierenbecken, Ureter und Harnblase untersucht. Speziell für Nierenbeckenkarzinome konnten substanz- und dosisspezifische Risiken antipyretischer Analgetika meist in Form von Kombinationsschmerzmitteln ermittelt werden. Bewertet wurden die schmerzstillenden Wirkstoffe Phenacetin, Paracetamol, Acetylsalicylsäure und Pyrazolone. Neu ist der Nachweis eines Krebsrisikos durch Laxantien für die ableitenden Harnwege vom Typ Kontaktlaxans (auch Stimulanz genannt) sowohl mit chemischen als auch mit pflanzlichen anthranoidhaltigen Wirkstoffen. Die anthranoidhaltige Pflanze Sennes zeigt die höchsten Risikowerte. Laxantien sowie die antipyretischen Analgetika gehören zu den typischen Selbstmedikationspräparaten, die mit hohen Absatzanteilen auf dem Arzneimittelmarkt vertreten sind. Die vorliegende Studie leistet somit einen neuen Beitrag zur Bewertung von Risiken durch die Selbstmedikation. Für die Bewertung des Krebsrisikos von Laxantien werden weitere Studien gefördert.

Neben Rauchen und Risiken aus der Arbeitswelt werden auch Schmerzmittel als Risiko für Urothelkarzinome der ableitenden Harnwege seit über 30 Jahren diskutiert. Im Mittelpunkt der Diskussion stehen dabei die schmerzstillenden Wirkstoffe Phenacetin und Paracetamol. Zunächst wurde anhand von klinischen Fällen die chronische Einnahme von Analgetika im Zusammenhang mit der Entwicklung von Nierenbecken-

und Ureterkarzinomen beschrieben<sup>1-5</sup>. Seit den 80-er Jahren zeigen verschiedene Fall-Kontroll-Studien Risikoabschätzungen für Nierenbecken- und Ureterkarzinome sowohl bei phenacetin- als auch paracetamolhaltigen Analgetika. Die Resultate sind jedoch widersprüchlich. Für Phenacetin und Paracetamol wurden in einer australischen sowie einer dänischen Fall-Kontroll-Studie<sup>6-8</sup> erhöhte Risiken ermittelt. Dagegen fand

eine US-amerikanische Fall-Kontroll-Studie kein Risiko für die Wirkstoffe Phenacetin, Paracetamol und Acetylsalicylsäure (ASS), weder nach kumulativer Einnahmemenge noch nach Einnahmedauer<sup>9</sup>. Zwei Fall-Kontroll-Studien zeigten speziell für Harnblasenkarzinome bei Frauen einen Zusammenhang mit chronischer Analgetikaeinnahme<sup>6,10</sup>; dabei bezog sich die US-amerikanische Studie von Piper et al. ausschließlich auf Frauen unter 50 Jahren. Bei zwei deutschen Fall-Kontroll-Studien<sup>11-13</sup>, die vor allem der Analyse beruflicher Risikofaktoren bei Tumorentwicklung des Urothels der ableitenden Harnwege gewidmet waren, ergab sich auch für Phenacetin ein erhöhtes Risiko, allerdings ohne spezifische Angabe der Tumorlokalisation.

In der Berliner Urothelkarzinom-Studie (BUS), gefördert vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), wurden die analgetischen Wirkstoffe Phenacetin, Paracetamol, Acetylsalicylsäure und Pyrazolone, die überwiegend in Kombinationsanalgetika vorliegen, bewertet. Weitere Arzneimittelexpositionen wie Laxantien, Antihypertensiva und Diuretika wurden ebenfalls untersucht. Untersuchungen zum chronischen Laxantienegebrauch gab es

bisher nur im Zusammenhang mit Darmkrebs mit kontroversen Ergebnissen<sup>14–17</sup>. Abführmittel als kanzerogenes Risiko für die ableitenden Harnwege sind bisher nicht beschrieben.

## Methodik

Die Berliner Urothelkarzinom-Studie (BUS) wurde 1990–1995 als Fall-Kontroll-Studie in den West-Berliner Bezirken durchgeführt. Die Feldphase lief von Ende 1990 bis Mitte 1994. Fallprobanden waren Patienten mit inzidentem primärem Nierenbecken-, Ureter- und Harnblasenkarzinom. Die Karzinome wurden zu 98% histologisch und zu 2% durch bildgebende Verfahren gesichert. Die Patienten wurden in der Klinik interviewt, die Kontrollen zuhause. Die Kontrollgruppe wurde aus einer West-Berliner Bevölkerungsstichprobe des Landeseinwohneramtes gezogen und im Verhältnis 1:1 nach Geschlecht und Alter ( $\pm 2$  Jahre) individuell gematcht. Einschlusskriterien waren die deutsche Nationalität, Wohnsitz in der Studienregion sowie ein mindestens 20-jähriger Aufenthalt in Deutschland. Ausschlusskriterien waren ein schlechter Allgemeinzustand sowie intellektuelle bzw. psychische Beeinträchtigung (z.B. Demenz).

Schwerpunkt der vorliegenden Studie war die Abschätzung des chronischen Schmerzmittelgebrauchs als Risikofaktor für die Entwicklung von Urotheltumoren in Nierenbecken, Ureter und Harnblase. Die lebenslange Schmerzmitteleinnahme sowie alle weiteren Medikamenteneinnahmen wurden von geschulten Interviewern retrospektiv mit einem standardisierten Fragebogen erhoben. Weiterhin wurden Erwerbstätigkeit, Rauch- und Trinkgewohnheiten, Vorerkrankungen sowie soziodemographische Daten ermittelt. Die Methodik zur Erhebung der Medikamentenein-

nahmen und der anschließenden Quantifizierung der Wirkstoffe wurde bereits erfolgreich in der Berliner Analgetika-Nephropathie-Studie eingesetzt<sup>18–19</sup>. Nach der ausführlichen Arzneimittelanamnese wurden in einem zweiten Schritt mit Hilfe der genannten Handelsnamen und Einnahmezeiträumen die Wirkstoffe der Medikamente analysiert. Die Bestimmung der Wirkstoffe und deren Mengen von den genannten Medikamenten erfolgte nach der ‚Historischen Schmerzmittelsynopsis‘ (Bronder und Klimpel, unveröffentlicht), nach der die Wirkstoffe in den einzelnen Präparaten den Vertriebszeiten der Präparate zugeordnet werden können. Somit konnten in der Auswertung auch Wirkstoffänderungen eines Schmerzmittels berücksichtigt werden. Damit wurde eine Risikobewertung der chronischen Schmerzmitteleinnahme und der kumulierten Einnahmемenge einzelner analgetischer Wirkstoffe möglich. Dargestellt wird die Bewertung der kumulierte eingenommenen Wirkstoffmenge ( $\geq 1$  Kilogramm) von Phenacetin, Paracetamol, Acetylsalicylsäure und den Pyrazolonen: Phenazon, Propyphenazon, Aminophenazon und Metamizol als Wirkstoffgruppe, da dieser „cutpoint“ auch in anderen Studien verwendet wird<sup>4,6,9</sup>. Eine weitere Aufteilung der kumulierten Einnahmемenge unter 1 kg ist nicht sinnvoll, da auch die Probandenzahlen für eine Risikobewertung zu klein sein würden. Für die Risikobewertung der Schmerzmittel bildeten die Probanden, die keine bzw. selten Schmerzmittel eingenommen haben, die Referenzgruppe. Für die Effektbemessung der Laxantien wurden die Wirkstoffe in den Präparaten vom Jahr 1990 berücksichtigt. Die Risikoanalyse für die einzelnen Laxantienwirkstoffe erfolgte für alle Urothelkarzinome zusammen. Die Bewertung der Einnahme von Laxantien konzentriert sich auf die Bewertung

der Kontaktlaxantien (auch Stimulantien genannt), da diese 99% der eingenommenen Laxantien ausmachten. Der hohe Anteil von Kontaktlaxantien ist nicht ungewöhnlich, da die Kontaktlaxantien auch auf dem deutschen Laxantienmarkt dominieren. Zu den Kontaktlaxantien gehören die chemischen Wirkstoffe Phenolphthalein, Bisacodyl und Natriumpicosulfat sowie die pflanzlichen anthranoidhaltigen Wirkstoffe Aloe, Sennes, Faulbaum und Rhabarber, für die jeweils eine Bewertung für die Urothelkarzinome gemeinsam erfolgte. Weiterhin wurde die Laxantieneinnahme nach Geschlecht, Tumorlokalisation und Einnahmedauer bewertet. Die Referenzgruppe bilden Probanden ohne Einnahme von Abführmitteln bzw. nur von sog. „Nichtkontaktlaxantien“ (z.B. Quellstoff- und Lactose-Präparate), die in der vorliegenden Studie nur jeweils von einem Fall- und Kontrollproband genannt wurden.

Die Risikobewertung der Analgetika und Laxantieneinnahme erfolgte nach Adjustierung des Rauch- und sozioökonomischen Status. In die Analyse wurden die gegenwärtigen Raucher sowie die Exraucher von Zigaretten einbezogen. Der sozioökonomische Status (SES) wurde aus den Variablen höchster Schul- und höchster Berufsabschluß gebildet. Probanden mit einem sehr hohen SES (Abitur und/oder Fachhochschul- oder Universitätsabschluss) bilden bei der Bewertung des SES die Referenzgruppe.

Die Auswertung erfolgte unter Verwendung von Standardmethoden zur Analyse von Fall-Kontroll-Studien<sup>20,21</sup>. Mit Hilfe der SAS-Prozedur PHREG wurden gematchte Odds Ratios mit 95% Konfidenzintervallen berechnet<sup>22</sup>.

Die Studienpopulation

Die Studienpopulation setzte sich nach Abzug der Ausschlüsse aus

	Fall		Kontroll	
	N	(%)	N	(%)
Untersuchungspopulation abzüglich Ausschlüsse	840		1340	
Studienpopulation	766	(100)	921	(100)
davon Nichtteilnehmer:				
Probanden nicht erreicht	34	(4,4)	1	(0,1)
Interview abgelehnt	82	(10,7)	271	(29,4)
unvollständiges Interview	2	(0,3)	2	(0,2)
Response-Rate	648	(84,6)	647	(70,2)
davon nicht gepaart	1		0	
Teilnehmer gepaart	647	(84,5)	647	(70,2)
Alter	Mittelwert: 70,4 (min. 36 max. 93)			

**Tabelle 1.** Teilnehmer, Response, Alter.

	Gesamt		Männer		Frauen	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
<b>gesamt</b>	<b>647</b>	<b>(100)</b>	<b>415</b>	<b>(64,1)</b>	<b>232</b>	<b>(35,9)</b>
mit Nierenbeckenkarzinom	51	(100)	23	(45,1)	28	(54,9)
mit Ureterkarzinom	25	(100)	14	(56,0)	11	(44,0)
mit Harnblasenkarzinom	571	(100)	378	(66,2)	193	(33,8)

**Tabelle 2.** Geschlechtsverteilung und Tumorlokalisation.

766 Fällen und 921 Kontrollen zusammen (Tabelle 1). Von diesen Fällen/Kontrollen lehnten 10,7%/29,4% die Teilnahme an der Studie ab, 4,4%/0,1% konnten nicht erreicht werden und bei 0,3%/0,2% waren die Interviews unvollständig. Die Responserate betrug in der Fallgruppe 84,6%, in der Kontrollgruppe 70,2%. Das Alter der Probanden lag durchschnittlich bei 70,4<sup>36-93</sup>. Ein Fallproband konnte aufgrund seines hohen Alters von 94 Jahren nicht mit einem Kontrollproband gematcht werden. Somit gingen 647 Fälle (51 Nierenbecken-, 25 Ureter- und 571 Harnblasenkarzinome) und 647 Kontrollen in die Datenanalyse ein. In der Untersuchungsgruppe

stehen Männer zu Frauen im Verhältnis 2:1 (N = 415/232) (Tabelle 2). Der Geschlechterquotient beträgt nach Tumorlokalisation (Männer:Frauen) 0,8 für Nierenbeckentumoren, 1,3 für Uretertumoren und 2,0 für Harnblasentumoren.

### Ergebnisse

#### Rauchen und Sozialstatus

Das regelmässige Rauchen von Zigaretten wird auch in dieser Studie als Risikofaktor für Urotheltumoren signifikant bestätigt (Männer OR 3,3, Frauen OR 3,7). Die Bewertung des Sozialstatus

ergibt ebenfalls ein erhöhtes Risiko für niedrigen und mittleren sozioökonomischen Status (SES), für Männer signifikant 1,88 OR (niedriger SES) und 1,62 OR (mittlerer SES), für Frauen nicht signifikant 1,70 OR und 1,86 OR (Tabelle 3).

#### Analgetika

Die Risikobewertungen für Analgetika wird getrennt dargestellt nach Tumorlokalisation und Wirkstoffen jedoch wegen geringer Fallzahlen nicht getrennt nach Geschlecht. Die Tabellen<sup>4,5,6</sup> zeigen die Risikobewertungen der Schmerzmitteleinnahme nach kumulierter Einnahmemenge und Tumorlokalisation. Für Nierenbeckenkarzinome (Tab. 4) zeigen sich deutlich höhere Risikoschätzungen für die lebenslange kumulierte Einnahmemenge von mindestens einem Kilogramm eines analgetischen Wirkstoffs bzw. einer Wirkstoffgruppe als für die gemeinsame Auswertung der Nierenbecken- und Ureterkarzinome (Tab. 5) und für Harnblasenkarzinome (Tab. 6).

Für Nierenbeckenkarzinome ergeben sich die höchsten Risiken für Phenacetin (OR 7,23), Paracetamol (OR 4,76) und Pyrazolone (OR 1,82). Die Werte sind jedoch aufgrund der kleinen Fallzahlen nicht signifikant. Acetylsalicylsäure (ASS) zeigt kein Risiko (Tabelle 4).

Die Ureterkarzinomfälle stellen für eine eigene Risikoabschätzung eine zu kleine Gruppe (N = 25) dar. Daher wurden die Ureterkarzinomfälle für eine weitere Bewertung zusammen mit den Nierenbeckenkarzinomfällen ausgewertet. Hier zeigen sich ebenfalls erhöhte Risikoschätzungen, die jedoch nicht so stark ausgeprägt sind wie für die Gruppe der Nierenbeckenkarzinome: Phenacetin (OR 1,76), Paracetamol (OR 1,64) und Pyrazolone (OR 1,38), nicht signifikant. Acetylsalicylsäure zeigt hier wieder

Bewertung für Krebs der ableitenden Harnwege (Urothelkarzinome)							
	Fall		Kontroll		OR	OR*	95% C.I)
	N	(%)	N	(%)			
<i>Männer</i>							
Rauchstatus nie/selten (Referenz)	45	(10,8)	89	(21,4)	1.00		
Exraucher	158	(38,1)	202	(48,7)	1.44		(0.94–2.27)
gegenwärtige Raucher	212	(51,1)	124	(29,9)	3.29		(2.13–5.08)
SES sehr hoch (Referenz)	64	(15,4)	99	(23,6)	1.00	1.00	
hoch	63	(15,2)	75	(18,1)	1.21	1.22	(0.75–2.00)
mittel	235	(56,6)	207	(49,9)	1.70	1.62	(1.11–2.38)
niedrig	53	(12,8)	34	(8,2)	2.27	1.88	(1.07–3.30)
<i>Männer gesamt</i>	415	(100)	415	(100)			
<i>Frauen</i>							
Rauchstatus nie/selten (Referenz)	113	(48,7)	162	(69,8)	1.00		
Exraucher	37	(15,9)	35	(15,1)	1.56		(0.89–2.71)
gegenwärtige Raucher	82	(35,3)	35	(15,1)	3.68		(2.20–6.18)
SES sehr hoch (Referenz)	13	(5,6)	18	(7,8)	1.00	1.00	
hoch	44	(19,0)	49	(21,2)	1.26	1.27	(0.52–3.09)
mittel	84	(36,2)	82	(35,3)	1.40	1.86	(0.79–4.37)
niedrig	91	(39,2)	83	(35,8)	1.51	1.70	(0.73–3.98)
<i>Frauen gesamt</i>	232	(100)	232	(100)			

OR\* = Odds Ratio adjustiert für Rauchstatus/95% C. I. = 95% Konfidenzintervall.

**Tabelle 3.** Rauchen und Sozioökonomischer Status (SES) nach Geschlecht.

kein erhöhtes Risiko. Bei Phenacetin und Paracetamol sind jedoch nur Kontrollen hinzugekommen keine Ureterkarzinomfälle. Dadurch reduziert sich die Risikoschätzung für Phenacetin und Paracetamol sowie für die Anilide gesamt. Zusätzliche Ureterkarzinomfälle und Kontrollen findet man nur in der Referenzgruppe sowie bei den anderen Parametern, die zu keinen erhöhten Risiken führen (Tabelle 5). Für Harnblasenkarzinome ergeben sich keine auffälligen Risikoabschätzungen (Tabelle 6).

**Laxantien**

Die Einnahme von Kontaktlaxantien ergibt ein signifikant erhöhtes

Risiko von 2.52 OR für die Urothelkarzinome gemeinsam (Tabelle 7). Bei Berücksichtigung der Tumorlokalisation zeigt sich ein signifikant stark erhöhtes Risiko von 9.34 OR für Nierenbecken- und Ureterkarzinome. Für Harnblasenkarzinome liegt der Risikoschätzer bei 2.14 OR, ebenfalls signifikant. Bei geschlechtsspezifischer Betrachtung ergeben sich signifikant erhöhte Risikoschätzungen sowohl für Männer (OR 2.67) als auch für Frauen (OR 2.46). Kontaktlaxantien sind in der vorliegenden Studie überwiegend chronisch eingenommen worden (Einnahme mindestens ein Jahr lang: Fall 95%, Kontroll 90%). Für die chronische Laxantieneinnahme errechnet sich ebenfalls ein stabiles

signifikantes Risiko von 2.64 OR (Tabelle 7).

Die Risikobewertung von einzelnen laxativen Wirkstoffen und Wirkstoffgruppen erfolgt für die gesamte Gruppe der Urothelkarzinome (Tabelle 8). Erhöhte, jedoch nicht signifikante, Risikowerte zeigen die chemischen Kontaktlaxantien (OR 2.03) sowie die chemischen zusammen mit anthranoidhaltigen Abführmitteln (OR 2.71). Die Bewertung der „unbekannten Laxantienpräparate“ (Arzneimittelname war nicht mehr erinnerlich) ergibt einen sehr hohen Risikoschätzer (OR 14.61, signifikant), jedoch ist hier in der Kontrollgruppe nur ein Proband vertreten. Für die Gruppe der anthranoidhaltigen Kontaktlaxan-

Bewertung für Nierenbeckenkarzinome							
	Fall		Kontroll		OR	OR*	95 % C.I)
	N	(%)	N	(%)			
keine/selten (Ref.)	20	(39,2)	19	(37,3)	1.00	1.00	
nur unbestimmt	4	(7,8)	4	(7,8)	1.05	0.90	(0.15–5.31)
Einnahme < 1kg	9	(17,6)	14	(27,5)	0.41	0.34	(0.06–1.98)
Mono-/Kombipräp.	18	(35,3)	14	(27,5)	1.15	0.84	(0.22–3.19)
nur Kombipräparate	16	(31,4)	9	(17,6)	1.96	1.35	(0.32–5.72)
Anilide	9	(17,6)	5	(9,8)	1.98	1.68	(0.33–8.62)
Phenacetin	7	(13,7)	2	(3,9)	5.01	7.23	(0.56–96.07)
Paracetamol	6	(11,8)	2	(3,9)	4.67	4.76	(0.38–59.37)
Pyrazolone	9	(17,6)	4	(7,8)	2.21	1.82	(0.29–11.55)
ASS	13	(25,5)	9	(17,6)	1.37	0.94	(0.23–3.93)
gesamt	51	(100)	51	(100)			

OR\* = Odds Ratio adjustiert für Rauch- und sozioökonomischer Status; 95 % C.I. = 95 % Konfidenzintervall; Mono-/Kombipräp. = Anilide, Salicylate, Pyrazolone, Diclofenac, Indometacin; nur Kombipräparate = Anilide, Salicylate, Pyrazolone; Anilide = Phenacetin, Paracetamol, Lactylphenetidin, Bucetin; Pyrazolone = Phenazon, Propyphenazon, Aminophenazon, Metamizol; ASS = Acetylsalicylsäure.

**Tabelle 4.** Schmerzmitteleinnahme nach kumulierter Einnahmemenge  $\geq 1$ kg.

Bewertung für Nierenbecken- und Ureterkarzinome							
	Fall		Kontroll		OR	OR*	95 % C.I)
	N	(%)	N	(%)			
keine/selten (Ref.)	31	(40,8)	31	(40,8)	1.00	1.00	
nur unbestimmt	6	(7,9)	5	(6,6)	1.22	0.95	(0.20–4.60)
Einnahme < 1kg	17	(22,4)	20	(26,3)	0.77	0.67	(0.19–2.34)
Mono-/Kombipräp.	22	(28,9)	20	(26,3)	1.06	0.64	(0.21–1.99)
nur Kombipräparate	19	(25,0)	14	(18,4)	1.40	0.90	(0.28–2.87)
Anilide	9	(11,8)	6	(7,9)	1.71	1.03	(0.23–4.61)
Phenacetin	7	(9,2)	3	(3,9)	2.88	1.76	(0.27–11.23)
Paracetamol	6	(7,9)	3	(3,9)	2.43	1.64	(0.21–12.49)
Pyrazolone	11	(14,5)	4	(5,3)	3.07	1.38	(0.28–6.87)
ASS	15	(19,7)	12	(15,8)	1.29	0.79	(0.23–2.75)
gesamt	76	(100)	76	(100)			

OR\* = Odds Ratio adjustiert für Rauch- und sozioökonomischer Status; 95 % C.I. = 95 % Konfidenzintervall; Mono-/Kombipräp. = Anilide, Salicylate, Pyrazolone, Diclofenac, Indometacin; nur Kombipräparate = Anilide, Salicylate, Pyrazolone; Anilide = Phenacetin, Paracetamol, Lactylphenetidin, Bucetin; Pyrazolone = Phenazon, Propyphenazon, Aminophenazon, Metamizol; ASS = Acetylsalicylsäure.

**Tabelle 5.** Schmerzmitteleinnahme nach kumulierter Einnahmemenge  $\geq 1$ kg.

Bewertung für Harnblasenkarzinome							
	Fall		Kontroll		OR	OR*	95 % C.I)
	N	(%)	N	(%)			
keine/selten (Ref.)	286	(50,1)	269	(47,1)	1.00	1.00	
nur unbestimmt	20	(4,0)	20	(4,7)	0.83	0.87	(0.47–1.58)
Einnahme < 1kg	138	(23,6)	174	(29,2)	0.75	0.83	(0.61–1.13)
Mono-/Kombipräp.	127	(22,2)	108	(18,9)	1.11	1.04	(0.74–1.47)
nur Kombipräparate	87	(15,2)	76	(13,3)	1.08	1.00	(0.67–1.49)
Anilide	38	(6,7)	32	(5,6)	1.11	1.01	(0.59–1.76)
Phenacetin	23	(4,0)	23	(4,0)	0.93	0.72	(0.38–1.38)
Paracetamol	11	(1,9)	13	(2,3)	0.78	0.77	(0.31–1.90)
Pyrazolone	43	(7,5)	44	(7,7)	0.91	0.83	(0.49–1.38)
ASS	72	(12,6)	57	(10,0)	1.17	1.07	(0.72–1.61)
gesamt	571	(100)	571	(100)			

OR\* = Odds Ratio adjustiert für Rauch- und sozioökonomischer Status; 95 % C.I. = 95% Konfidenzintervall; Mono-/Kombipräp. = Anilide, Salicylate, Pyrazolone, Diclofenac, Indometacin; nur Kombipräparate = Anilide, Salicylate, Pyrazolone; Anilide = Phenacetin, Paracetamol, Lactylphenetidin, Bucetin; Pyrazolone = Phenazon, Propyphenazon, Aminophenazon, Metamizol; ASS = Acetylsalicylsäure.

**Tabelle 6.** Schmerzmitteleinnahme nach kumulierter Einnahmemenge > = 1kg.

Bewertung für Krebs der ableitenden Harnwege (Urothelkarzinome)							
	Fall		Kontroll		OR	OR*	95 % C.I)
	N	(%)	N	(%)			
keine Einnahme (Referenz)	584	(90,3)	618	(95,5)	1.00	1.00	
Einnahme	63	(9,7)	29	(4,5)	2.36	2.52	(1.52–4.18)
Einnahme nach Geschlecht							
Männer	28	(4,3)	14	(2,2)	2.17	2.67	(1.26–5.66)
Frauen	35	(5,4)	15	(2,3)	2.54	2.46	(1.23–4.93)
Einnahme nach Tumorlokalisierung							
Blasenkarzinome	50	(7,7)	27	(4,2)	1.96	2.14	(1.26–3.63)
Nierenbecken-und Ureterkarzinome	13	(2,0)	2	(0,3)	12.0	9.34	(1.05–83.25)
Einnahme nach Dauer							
Einnahme < 1 Jahr	3	(0,5)	3	(0,5)	1.16	1.31	(0.22–7.78)
chronische Einn. > = 1 Jahr	60	(9,3)	26	(4,0)	2.48	2.64	(1.57–4.46)
gesamt	647	(100)	647	(100)			

OR\* = Odds Ratio adjustiert für Rauch- und sozioökonomischer Status; 95 % C.I. = 95% Konfidenzintervall.

**Tabelle 7.** Kontaktlaxantien nach Geschlecht, Tumorlokalisierung und Einnahmedauer.

Bewertung für Krebs der ableitenden Harnwege (Urothelkarzinome)							
	Fall		Kontroll		OR	OR*	95% C.I.
	N	(%)	N	(%)			
keine Einnahme (Referenz)	584	(90,3)	618	(95,5)	1,00	1,00	
Einnahme unbekannte Präparate	10	(1,5)	1	(0,2)	10,00	14,61	(1,79–119,2)
Einnahme von:							
Chem. Kontaktlaxantien (1)	11	(1,7)	6	(0,9)	1,43	2,03	(0,67–6,19)
Chem.+anthranoidh.Kont.Lax.	5	(0,8)	2	(0,3)	2,50	2,71	(0,47–15,79)
Anthranoidhaltige Kont.Lax. (2)	37	(5,7)	20	(3,1)	2,00	1,99	(1,08–3,68)
Einzelne anthranoidhaltige Wirkstoffe:							
Aloe (3)	16	(2,5)	11	(1,7)	1,57	1,55	(0,66–3,65)
Sennes (3)	26	(4,0)	13	(2,0)	2,26	2,38	(1,13–5,01)
Faulbaum/Rhabarber (3)	8	(1,2)	4	(0,6)	2,17	2,56	(0,68–9,62)
gesamt	647	(100)	647	(100)			

– Mehrfachnennungen; OR\* = Odds Ratio adjustiert für Rauch- und sozioökonomischer Status; 95% C.I. = 95% Konfidenzintervall.  
 (1) Phenolphthalein, Bisacodyl, Natriumpicosulfat ohne Kombination mit Anthranoiden.  
 (2) ohne Kombination mit chemischen Laxantien.  
 (3) inklusive Kombinationen mit anderen laxativen Wirkstoffen.

**Tabelle 8.** Kontaktlaxantien nach Wirkstoffen.

tien (Aloe, Sennes, Faulbaum und Rhabarber) errechnet sich ein signifikant erhöhter Risikowert von 1,99 OR. Bei Betrachtung einzelner anthranoidhaltiger Wirkstoffe zeigt sich für Sennes das stabilste signifikante Risiko (OR 2,38). Für Faulbaum und Rhabarber lässt sich ebenfalls ein erhöhtes Risiko (OR 2,56) nachweisen, das jedoch nicht signifikant ist. Aloe hat dagegen nur ein leicht erhöhtes Risiko von 1,55 OR, nicht signifikant (Tabelle 8).

In einer multivariaten Analyse konnte eine mögliche Abhängigkeit zwischen Laxantien- und Analgetikarisiko nicht festgestellt werden (nicht dargestellt). Die chronische Kontaktlaxantieneinnahme stellt sich somit als eigenständiger Risikofaktor für Urotheltumoren dar. Für weitere Medikamente, insbesondere für Diuretika und Antihypertensiva, konnten in der vorliegenden Studie keine erhöhten Krebsrisiken nachgewiesen werden.

## Diskussion

Unter den uroepithelialen Tumoren sind die Nierenbecken- und Ureterkarzinome relativ selten im Vergleich zu den Harnblasenkarzinomen und werden deshalb aufgrund ihrer Gewebestrukturen häufig gemeinsam bewertet. Unter biologisch funktionalen Aspekten werden jedoch sowohl Nierenbecken als auch Ureter eigenständig behandelt. Insofern wird, wie in internationalen Studien auch, soweit als möglich eine Differenzierung der Urothelkarzinome nach der jeweiligen Lokalisation vorgenommen, was in der vorliegenden Studie zu lokalisationspezifisch unterschiedlichen Risikoschätzungen führt. Hier fallen für Nierenbeckenkarzinome die hohen Risikowerte für die analgetischen Wirkstoffe Phenacetin (OR 7,23) und Paracetamol (OR 4,76) auf, die jedoch aufgrund kleiner Fallzahlen nicht signifikant

sind. Dies korrespondiert mit einer australischen Fall-Kontroll-Studie<sup>7</sup>, die für Phenacetin ein bis zu 12-faches Risiko für Nierenbeckenkarzinome nachgewiesen hat. Eine Besonderheit stellt in der vorliegenden Studie das erhöhte Risiko für die Pyrazolone (OR 1,82) dar, da bisher ein Risiko für Pyrazolone im Zusammenhang mit Urothelkarzinomen nicht diskutiert worden ist. Von den Pyrazolonen waren Phenazon und Propyphenazon am häufigsten vertreten. Sicherlich spielen hier auch die verschiedenen nationalen Analgetikamärkte mit ihren jeweiligen eigenen Wirkstoffspektren eine Rolle. In Deutschland findet man diverse Analgetika auf dem OTC-Markt, die Phenazon oder Propyphenazon enthalten unter anderem auch in Kombination mit anderen analgetischen und nichtanalgetischen Wirkstoffen (z.B. Coffein). Für Harnblasenkarzinome konnten die Befunde anderer Studien mit

erhöhten Risikoschätzungen für chronische Schmerzmitteleinnahme<sup>6,10</sup> nicht bestätigt werden. Die chronische Laxantieneinnahme vom Typ ‚Kontaktlaxans‘ konnte als bisher nicht bekannter kanzerogener Risikofaktor für die ableitenden Harnwege bei beiden Geschlechtern und bei allen Tumorlokalisationen als Risiko identifiziert werden. Dies betrifft sowohl die Gruppe der chemischen Kontaktlaxantien als auch der pflanzlichen Anthranoide, wobei die senneshaltigen Abführmittel das höchste signifikante Risiko aufweisen. Faulbaum und Rhabarber als weitere anthranoidhaltige laxative Wirkstoffe kommen generell seltener vor, zeigen aber ebenfalls ein erhöhtes Risikowert. Für die sog. „unbekannten Abführmittel“ (der Medikamentenname war nicht mehr erinnerlich) wurde auch ein sehr hohes Risiko errechnet. Da in der vorliegenden Studie fast ausschliesslich Kontaktlaxantien angegeben wurden, ist anzunehmen, dass es sich bei den unbekanntem Präparaten auch ganz überwiegend um Kontaktlaxantien handelt.

Bisher wurde nur anekdotisch der Zusammenhang von Laxantieneinnahme und Analgetika-Nephropathie diskutiert<sup>23</sup>. Violon<sup>24</sup> problematisiert die Entwicklung eines Nierenversagens bei Patienten in Belgien durch die Einnahme pflanzlicher Substanzen (insbesondere „Chinese herbs“) als Appetitzügler. Gerade bei dem Wunsch, das Körpergewicht zu reduzieren, wird häufig angenommen, dass pflanzliche Wirkstoffe harmlos seien. Aber auch bei Verstopfung wird relativ schnell zu pflanzlichen Abführmitteln gegriffen. Die Gefahr liegt in der Entwicklung eines chronischen Gebrauchs. Loew et al.<sup>17</sup> betonen dagegen die Unbedenklichkeit der kurzfristigen Anwendung von anthranoidhaltigen Laxantien bei Obstipation, die jedoch von Bronder et al.<sup>25</sup> in Zweifel gezogen wird. Loew et al.<sup>17</sup>

beziehen sich auf Studienergebnisse zur Problematik des Dickdarmkarzinoms, die einen Zusammenhang zwischen anthranoidhaltigen Laxantien und der Entwicklung eines Darmkarzinoms nicht feststellen konnten. Die vorliegende Studie zeigt deutlich, dass Abführ-

mittel ganz überwiegend chronisch eingenommen werden. Daher müsste auch weiter untersucht werden, inwieweit grundsätzlich der Gebrauch speziell von Kontaktlaxantien die chronische Einnahme begünstigt oder fördert.

### Summary

#### **Analgesics and laxatives as risk factors for urothelial cancer – Results of the BUS (Berlin Urothelial Cancer Study)**

A retrospective case-control study (1990–1995), the Berlin Urothelial Cancer Study (BUS), examined analgesics and laxatives as risks for the induction of urothelial cancer in renal pelvis, ureter and bladder. Especially for renal pelvis cancer could observe substance and dose specific risk of compound analgesics. The analgesic substances Phenacetin, Paracetamol, Acetylsalicylic acid (ASA) and Pyrazolones were assessed. Besides a risk of contact laxatives (chemical or anthranoid ingredients) for urothelial cancer was found, not yet described. The highest risk shows the anthranoid plant Senna. Thus this study confirms the risk of specific analgesic ingredients and found an evidence for a new risk of contact laxatives. As both, analgesics and contact laxatives, are typical OTC- (“Over the counter”) products, a severe controlling is demanded and for laxatives further studies are needed.

### Résumé

#### **Les analgésiques et laxatifs, facteurs à risques dans les cas de cancers des voies urinaires - Résultats de la BUS (Etude berlinoise sur les carcinomes urinaires)**

Une étude rétrospective par cas-témoins (la BUS) examina d’analgésiques et laxatifs comme des risques pour les carcinomes des voies urinaires (1990–1995). Spécial pour les carcinomes du bassinets des reins on a constaté des risques spécifiques des substances et des doses d’analgésiques antipyrétiques des calmants combinés en particulier. On a analysé les substances analgésiques: phénacétine, paracétamol, acide acétylsalicyle et les pyrazolones. L’existence d’un risque des laxatifs de type «laxatifs de contact» appelés aussi «stimulants» est un fait nouveau. Ces laxatifs qu’ils proviennent de substances chimiques ou végétales anthranoides peuvent favoriser l’évolution du cancer des voies urinaires. On compte avec les plus grands risques pour le végétal Senna. Les laxatifs ainsi que les calmants antipyrétiques font partie des préparations typiques de médicaments OTC («Over the counter»), ils représentent sur le marché des médicaments une grande partie de la vente. L’étude présente apporte ainsi une nouvelle contribution à l’évaluation des risques des médicaments OTC dans les cas de tumeurs des voies urinaires.

---

**Literaturverzeichnis**

- 1 Bengtsson U, Angervall L, Ekman H, Lehmann L. Transitional cell tumors of the renal pelvis in analgesic abusers. *Scand J Urol Nephrol* 1968; 2:145–150.
- 2 Angervall L, Bengtsson U, Zetterlund CG and Zsigmond M. Renal pelvic carcinoma in a Swedish district with abuse of a Phenacetin-containing drug. *Brit J Urol* 1969; 41:401–405.
- 3 Mihatsch MJ, Knüsli C. Phenacetin abuse and malignant tumors. *Klin Wschr* 1982; 60:1339–1349.
- 4 Leistenschneider W, Nagel R, Steffens J. Nierenbeckentumoren und Phenacetinabusus. *Akt Urol* 1983; 14:15–20.
- 5 Steffens J, Nagel R. Nierenbecken- und Harnleitertumore. Beobachtungen an 170 Patienten (1948–1981). *Akt Urol* 1986; 17: 171–176.
- 6 McCredie M, Stewart JH, Ford JM, McLennan RA. Phenacetin-containing analgesics and cancer of the bladder or renal pevis in women. *Brit J Urology* 1983; 55:220–224.
- 7 McCredie M, Stewart JH, Day NE. Different roles for phenacetin and paracetamol in cancer of the kidney and renal pelvis. *Int J Cancer* 1993; 53:245–249.
- 8 Jensen OM, Knudsen JB, Tomasson H, Sorensen BL. The Copenhagen case-control study of renal pelvis and ureter cancer: Role of analgesics. *Int J Cancer* 1989; 44: 965–968.
- 9 Linet MS, Chow W-H, McLaughlin JK et al. Analgesics and cancers of the renal pelvis and ureter. *Int J Cancer* 1995; 62:15–18.
- 10 Piper JM, Tonaskia PH, Matanoski GM. Heavy Phenacetin use and bladder cancer in women aged 20 to 49 years. *N Engl J Med* 1985; 313:292–305.
- 11 Kunze E, Chang-Claude J, Frentzel-Beyme R. Life style and occupational risk factors for bladder cancer in Germany. *Cancer* 1992; 69:1777–1790.
- 12 Kunze E, Chang-Claude J, Frentzel-Beyme R. Ätiologie, Pathogenese und Epidemiologie von Urothel-tumoren. *Verh Dtsch Ges Path* 1993; 77:147–156.
- 13 Bolm-Audorff U, Jöckel K-H, Külguss B, Pohlabein H, Siepenkothen T. Bösartige Tumoren der ableitenden Harnwege und Risiken am Arbeitsplatz. Schriftenreihe der Bundesanstalt für Arbeitsschutz - Forschung – Fb 697. Bundesanstalt für Arbeitsschutz (Hg) Dortmund 1993.
- 14 Siegers C-P, Hertzberg-Lottin von E, Otte M, Schneider B. Anthranoid laxative abuse – a risk for colorectal cancer? *Gut* 1993; 34:1099–1101.
- 15 Kune GA. Laxative use not a risk for colorectal cancer: data from the Melbourne colorectal cancer study. *Z Gastroenterol* 1993; 31: 140–143.
- 16 Loew D, Bergmann U, Schmidt M, Überla KH. Anthranoidlaxantien. Ursache für Kolonkarzinom? *Deutsche Apotheker Zeitung* 1994; 134:3180–3183.
- 17 Loew D, Bergmann U, Dirschedl P, Schmidt M, Überla KH. Anthranoidlaxanzien. Studien über das karzinogene Risiko. *Deutsche Apotheker Zeitung* 1997; 137:2088–2092.
- 18 Pommer W, Bronder E, Greiser E et al. Regular analgesic intake and the risk of end-stage renal failure. *Am J Nephrol* 1989; 9:403–412.
- 19 Bronder E, Klimpel A, Pommer W, Molzahn M. Daten zum chronischen Schmerzmittelgebrauch. *Soz Praeventivmed* 1990; 35:147–151.
- 20 Breslow NE, Day NE. Statistical methods in cancer research. Volume 1. The analysis of case-control studies. Lyon IARC Scientific Publication No.32, 1980: 191–279.
- 21 Schlesselman JJ. Case-Control-Studies: Design, Conduct, Analysis. New York, University Press, 1982: 171–280.
- 22 SAS Institute Inc. SAS/STAT Software: The PHREG Procedure, Preliminary Documentation. Cary 1996.
- 23 Wainscoat JS, Finn R. Possible Role of Laxatives in Analgesic Nephropathy. *British Medical J* 1974; 4: 697–698.
- 24 Violon C. Belgian (Chinese herb) nephropathy: Why? *J Pharm Belg* 1997; 52:7–27.
- 25 Bronder E, Klimpel A, Pommer W, Molzahn M. Anthranoidlaxantien. Risiko relativiert. *Deutsche Apotheker Zeitung (Briefe)* 1997; 137: 3489.

---

**Korrespondenzadresse**

Dipl.-Soz. Elisabeth Bronder  
 Institut für Nieren- und Hochdruckforschung Berlin (INHF)  
 Am Nordgraben 5  
 D-13509 Berlin, Germany