Antipertensivi e rischio di cancro

Data 16 dicembre 2018
Categoria cardiovascolare

Antipertensivi e rischio di cancro

Tempi duri per alcuni antipertensivi dopo che sono usciti studi che li associano al rischio di neoplasie. E' il caso dell'Idroclorotiazide associato al rischio di tumori cutanei, carcinoma squamo cellulare e basalioma, particolarmente a livello delle labbra. (1,2) Il rischio è noto da tempo in quanto il farmaco ha un effetto fotosensibilizzante e l'International Agency for Research on Cancer considera l'Idroclorotiazide come possibile induttore di questi tumori cutanei. (3) Si calcola che un uso > di 50.000 mg (143 confezioni in 11 anni per le associazioni, da 28 cps, che contengono idroclorotiazide da 12,5 mg e 55 confezioni in 5 anni per le associazioni, sempre da 28 cps, che ne contengono 25 mg) incrementa il rischio di basalioma di 1,29 e 3,98 per il carcinoma squamoso. L'uso di > di 200.000 mg il rischio aumenta a 1,54 per il basalioma e di 7,38 per il carcinoma squamoso. Ma tutti i Tiazidici fotosensibilizzanti possono sviluppare tumori cutanei. (4) Esistono molti farmaci di uso comune nella pratica clinica che sono fotosensibilizzanti (www.dhs.wisconsin.gov/radiation/medications.htm). Anche l'acetazolamide e il clortalidone sono fotosensibilizzanti ma non esistono studi in letteratura sulla loro associazione con tumori cutanei, forse perché mai stati fatti. A complicare il quadro la recente meta-analisi di Gandini (5) arriva a risultati diversi ovvero sono i calcio-antagonisti e i beta-bloccanti ad avere un rischio incrementato ma non i diuretici tiazidici, i sartani e gli ace-inibitori. Come mai queste discrepanze lo vedremo alla fine.
Come comportarsi?
I pazienti che prendono regolarmente farmaci fotosensibilizzanti occorre discutere con loro sui rischi ed eventualmente sostituirli con farmaci non foto sensibilizzanti, almeno nel periodo estivo. Questo vale soprattutto con coloro che hanno una storia di cancro cutaneo o sono a rischio, per esempio coloro che lavorano all'aperto, come i muratori, spesso a dorso nudo. Per i pazienti che rimangono in terapia con idroclorotiazide o farmaci fotosensibilizzanti occorre consigliare di usare mezzi di protezione, cappello, creme solari, e un regolare esame della pelle ogni anno fatto da un dermatologo.

L'altro gruppo di antipertensivi incriminati sono gli ace-inibitori (ACEI) balzati alla cronaca dopo il recentissimo studio del BMJ (7) associati al rischio di cancro polmonare. Lo studio voleva determinare se l'uso di ACEI comparati con sartani aveva un rischio aumentato di tumori polmonari rispetto ai sartani analizzando circa un milione di persone prese dal database dei medici di famiglia inglesi. La coorte fu seguita per 6,4 anni trovando circa 8.000 tumori polmonari con un'incidenza di 1,3 per 1000 persone-anni. Dopo aggiustamento per età, sesso, BMI, fumo, disordini legati ad alcool e storia di malattie polmonari, l'uso di ACEI fu associato a 1,6 casi per 1000 persone-anni contro i 1,2 casi per 1000 persone-anni per coloro che assumevano sartani. Dopo 5 anni il rischio aumentava a 1,22 e a 10 anni a 1,31.
Anche per i sartani esistono dati contrastanti. In uno studio Taiwanese i sartani non erano associati al rischio di tumori ma, anzi, sembra che abbiano un effetto protettivo. (8) Al contrario una meta-analisi di RCT dimostrava che i sartani possano aumentare il rischio di tumori polmonari. (9)
Che dire, come al solito quando si esplora la letteratura ci si trova di fronte a dati contrastanti, studi fatti nel mondo reale e studi fatti nel mondo ideale e viene difficile al medico pratico applicare le evidenze ai propri pazienti. Faccio un esempio. Due studi presi dallo stesso database inglese dei medici di famiglia riguardo l'uso di bifosfonati e rischio di cancro dell'esofago. Lo studio del BMJ del 2010 (10) affermava che esiste un rischio di 2 casi su 1000, mentre lo studio, sullo stesso database inglese, pubblicato su Jama, sempre nel 2010, affermava che non esiste nessun rischio. (11)

Come si spiega tutto questo?
Ci sono molti sistemi per analizzare i dati con l'utilizzo di appositi software. In questo studio (12) gli autori hanno sottoposto un dataset a 29 team di analisti chiedendo se gli arbitri del campionato europeo hanno più probabilità ad usare il cartellino rosso ai giocatori di calcio neri o bianchi. I 29 team scelsero 21 combinazioni di covariate usando differenti tecniche analitiche, dalla regressione lineare semplice a regressioni complesse multilivello fino all'approccio Bayesiano. La stima puntuale del rapporto di probabilità per le dimensioni dell'effetto variava da 0,89 (leggermente negativo) a 2,93 (moderatamente positivo). Venti team (69%) hanno riscontrato un effetto statisticamente significativo e nove team (31%) no. Né il livello di esperienza, le valutazioni tra pari, né le precedenti convinzioni degli investigatori (valutate in indagini prima che gli investigatori vedessero il set di dati) spiegavano la variabilità delle dimensioni dell'effetto. Questo studio mostra che insiemi di dati identici possono produrre risultati variabili, alcuni statisticamente significativi e altri no.
Concludendo io direi di essere cauti prima di buttare gli ACEI che sono molto utili in molte condizioni cliniche prima fra tutte nell'ipertensione.
Infatti gli stessi autori concludono dicendo: sono necessari ulteriori studi, con follow-up a lungo termine, per studiare gli effetti di questi farmaci sull'incidenza del cancro del polmone. Inoltre Gli ACEI rispetto ai sartani riducono significativamente tutte le cause di morte cosa che non fanno i sartani. (13)

ClementinoStefanetti

Bibliografia
1.Pedersen SA. Hydrochlorothiazide use and risk of nonmelanoma skin cancer: A nationwide case-control study from

Denmark. J Am Acad Dermatol. 2018 Apr;78(4):673-681.e9. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29217346

2.Friedman GD. Antihypertensive drugs and lip cancer in non-Hispanic whites. Arch Intern Med. 2012 Sep 10;172(16):1246-51.

3.Idroclorotiazide. Monografia. International Agency for Research on Cancer. https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/06/mono108-11.pdf

4.Jensen AØ. Use of photosensitising diuretics and risk of skin cancer: a population-based case-control study. Br J Cancer. 2008 Nov 4;99(9):1522 www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18813314

5.Gandini S. Anti-hypertensive drugs and skin cancer risk: a review of the literature and meta-analysis. Crit Rev Oncol Hematol. 2018 Feb;122:1-9. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29458778

6.http://practicaldermatology.com/pdfs/PD0718_OncoWatch.pdf

7.Hicks BM. Angiotensin converting enzyme inhibitors and risk of lung cancer: population based cohort study. BMJ. 2018 Oct 24;363:k4209. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30355745

8.Huang CC. Angiotensin II receptor blockers and risk of cancer in patients with systemic hypertension. Am J Cardiol. 2011 Apr 1;107(7):1028-33. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21256465

9.Sipahi I. Angiotensin-receptor blockade and risk of cancer: meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet Oncol. 2010 Jul;11(7):627-36. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20542468

10.Green J. Oral bisphosphonates and risk of cancer of oesophagus, stomach, and colorectum: case-control analysis within a UK primary care cohort. BMJ. 2010 Sep 1;341:c4444. doi: 10.1136/bmj.c4444. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20813820

11.Cardwell CR. Exposure to oral bisphosphonates and risk of esophageal cancer. JAMA. 2010 Aug 11;304(6):657-63. doi: 10.1001/jama.2010.1098. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20699457

12.R. Silberzahn. Many Analysts, One Data Set: Making Transparent How Variations in Analytic Choices Affect Results. Advances in Methods and Practices in Psychological Science, 1, 337–356. https://doi.org/10.1177/2515245917747646

13.van Vark LC. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158,998 patients. Eur Heart J. 2012 Aug;33(16):2088-97. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22511654