

Bőrgyógyászat, kardiológia, farmakológia

▮ **Összefüggés a hidroklorotiazid alkalmazása és a melanoma malignum kialakulása között**

Dán szerzők egy 2017-ben publikált tanulmányban kimutatták, hogy a hidroklorotiazid (HCTZ) alkalmazása fokozza a nem melanotikus bőrrák kialakulásának kockázatát. Mind a bazálsejtes karcinóma (BCC), mind a laphámrák (SCC) esetében egyértelmű dózis-hatás összefüggést figyeltek meg. Az alábbiakban részletezett elemzés arra kereste a választ, hogy a HCTZ feltételezhetően kedvezőtlen hatása kiterjed-e esetleg más bőrrák-típusokra is, nevezetesen a melanoma malignumra.

JAMA Internal Medicine, 2018. május

MÓDSZEREK

A szerzők hasonló módszerrel dolgoztak, mint a hidroklorotiazid (HCTZ) és a nem melanotikus bőrrák összefüggését kutató korábbi vizsgálatokban: öt dániai országos adatbázis adatait használták fel. Szövetlenül igazolt melanómás eseteket azonosítottak 2004. januártól–2015. decemberig terjedő időszakban, amelyekhez egyenként 1:10 arányban feleltették meg a rákos megbetegedéstől mentes populációból származó kontrollcsoportot. A bevásárlási követelmények szerint a kontrollszemélyek életkora 18–90 év, anamnézisében nem szerepelhetett korábbi rákos betegség (nem melanotikus bőrrák kivételével), szervátültetés, HIV-fertőzés, vagy azatioprinkezelés, továbbá 10 éven át megszakítás nélkül Dániában kellett élniük.

A vizsgálat kumulatív HCTZ dózist vett figyelembe, a vizsgálati populáció

minden tagja esetében meghatározták a kapott HCTZ dózist és a szedés időtartamát (a szövettani vizsgálattal igazolt melanóma diagnózis felállításáig). Intenzív HCTZ alkalmazást állapítottak meg, ha a beváltott vényeken összesen 50 000 mg HCTZ-t rendeltek (vagyis ha a páciens kb. 5 éven keresztül napi 25 mg vagy tíz éven át 12,5 mg HCTZ-t szedett rendszeresen).

Feltételes logisztikus regresszió alkalmazásával kiszámították a HCTZ kumulatív alkalmazásához vagy nem alkalmazásához társuló melanóma esélyarányait (OR) és azok 95%-os konfidenciaintervallumait (CI), a lehetséges zavaró tényezők hatásainak figyelembevételével. Rétegzett elemzéseket végeztek az elváltozás helye, stádiuma, szövettani altípusa, valamint a betegek életkor, nem, nem melanotikus bőrrák kórtörténete szerinti alcsoportjai alapján. A lehetséges zavaró tényezők értékelése

céljából más vérnyomáscsökkentők (többek között a más tiazid típusú vízhajtó, ACE-gátló, ARB és kalciumcsatorna-blokkoló) befolyását is tanulmányozták.

EREDMÉNYEK

22 010 melanómás esetet azonosítottak. A kizárások után, a vizsgálati populáció végleges létszáma 19 273 fő, a kontroll populációé 192 730 fő volt. A melanómás betegek körében valamivel ritkábbak voltak a kísérőbetegségek, iskolai végzettségük magasabb, és a nem melanotikus bőrrák korábbi előfordulása valamivel nagyobb volt, mint a kontrollszemélyek körében. A betegek és a kontrollcsoport egyéb jellemzői hasonlóak voltak.

Összesen 413 melanómás beteg (2,1%) és 3406 kontrollszemély (1,8%) szedett HCTZ-t nagy kumulatív dózisban. Körükben a melanóma kialakulásának esélyaránya

OR 1,22 (95% CI 1,09–1,36), az alacsonyabb kumulatív dózisu csoportok (1–24 999 mg és 25 000–49 999 mg) esetében az OR 1,14 illetve 1,18 volt. A HCTZ alkalmazása és a melanóma kockázata között nem mutatkozott egyértelmű dózis-hatás összefüggés.

A melanóma kialakulásának helye és az elváltozás stádiuma, továbbá a betegek életkora, neme, valamint a nem melanotikus bőrrák kórtörténete szerinti elemzésének eredményei hasonlóak voltak a fő elemzéséhez. Az eredményeket szövettani altípus szerint vizsgálva a kockázat nagyobbak adódott a noduláris típusú (n=1695 eset [8,8%]; OR, 2,05; 95% CI, 1,54–2,72; $p=0,01$), továbbá a lentiginózus melanómára (n=500 eset [2,6%]; OR, 1,61; 95% CI, 1,03–2,50; $p=0,16$), mint a felszínen terjedő melanómára vonatkozóan (n=13 781 eset [7,2%]; OR, 1,11; 95% CI, 0,97–1,27; $p=0,73$).

A szekunder elemzések során nem találtak összefüggést a melanóma összesített kockázata és más tiazid típusú diuretikum (bendroflumetiazid), ACE-gátlók, ARB-k, valamint kalciumcsatorna-blokkolók hosszú távú alkalmazása között.

KONKLÚZIÓ

A HCTZ alkalmazása és a melanóma kockázata közötti összefüggést ez idáig csupán kettő vizsgálat elemezte. A 2008-ban bemutatott első eredmények felvetették a HCTZ alkalmazás, valamint a melanóma kialakulása közötti kapcsolatot. A második 2015-ös tanulmány viszont nem talált összefüggést a HCTZ amiloriddal kombinált alkalmazása és a melanóma kockázata között. Az ismertetett legújabb eredmények a 2008-as elemzés során tapasztaltakat erősítik meg.

A vizsgálat fő erénye, hogy a dán országos regiszterek valid adatait dolgozta fel. A szerzők elismerik, hogy a közlés legfőbb hiányossága, hogy nem állt rendelkezésre információ a melanóma rizikófaktorairól (pl. napfény-expozíció, melanóma családi kórtörténete), ám érvelésük szerint ezek a jellemzők aligha állnak szoros összefüggésben a HCTZ alkalmazásával, így ennél fogva valószínűtlen, hogy torzítanak az eredményeket.

A korábbi vizsgálatok nem vették figyelembe a dózis-hatás összefüggést, illetve nem végeztek elemzést a daganat

szövettani típusa szerint. A melanóma altípusokkal kapcsolatos megállapítások valamelyest meglepők, mivel a lentiginózus és a felszínen terjedő melanómáról ismert, hogy intenzív napfény-expozícióhoz társulnak (így logikus lenne, hogy egy fényérzékenyítő szer növeli a kialakulás rizikóját), a vizsgálatban magasabb OR-t mutató noduláris melanóma kóreredete azonban kevésbé tisztázott.

Mivel a HCTZ alkalmazása mind önmagában, mind fix kombináció tagjaként világszerte elterjedt, a HCTZ alkalmazása és a melanóma fokozott kockázata közötti összefüggés aggasztó, ezért a szerzők további vizsgálatokat sürgetnek.

*Dr. Ipolyi-Topál Gitta
házi orvos*

Az ismertetés alapjául szolgáló közlemény:

POTTEGÅRD A. et al.: Association of Hydrochlorothiazide Use and Risk of Malignant Melanoma *JAMA Internal Medicine* May 29, 2018. doi:10.1001/jamainternmed.2018.1652