.

Tiyazid Türü Antihipertansif İlaçlar Cilt Kanseri Riskini Arttırıyor mu?

Doç.Dr.Emine Gazi

Tiyazid Türü Antihipertansif İlaçlar Cilt Kanseri Riskini Arttırıyor mu?

Doç.Dr.Emine Gazi
Çanakkale 18 Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi

Diüretikler, ulusal ve uluslararası klavuzlarda hipertansiyon (HT) tedavisinin ilk basamağında gerek monoterapi gerekse kombinasyon tedavinin bir parçası olarak önerilen ilaçlardır. Tiyazid türü diüretikler 50 yılı aşkın bir süredir HT tedavisinde etkin bir biçimde kullanılmaktadır ve halen en çokreçete edilen antihipertansifler arasında yer almaktadır. Randomize kontrollü HT çalışmalarında tiyazid türü diüretiklerin kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca tiyazidler sadece HT tedavisinde değil kalp yetersizliği tedavisinde de çokça kullanılan önemli ilaçlardandır. Bu grup ilaçların metabolik ve renal sistem üzerine olan yan etkileri iyi bilinmekte, kullanım öncesinde ve kullanım sırasında takip edilmketedir. Ancak bunların yanısıra bilinen etkilerinden farklı birtakım özellikleri son zamanlarda bu grup ilaçların güvenilirliğinin sorgulanmasına neden oldu.
Güneş yanıkları ve ilaç aracılı fottosensitiviteye bağlı cilt reaksiyonunun başta skuamoz hücreli karsinom (SCC) olmak üzerecilt kanserine eğilimi arttırdığı, PUVA tedavisi ile SCC ve malign melanom (MM) riskinin arttığı 1990'lı yılların başından beri iyi bilinmektedir.Pekçok diüretiğin fotesentiviteye yol açtığı ve güneş yanıklarına benzer şekilde cilt reaksiyonlarını eğilimi arttırdığı 1980'li yıllardan 2000'li yıllara kadar olgu sunumu ve vaka serileri ile bildirilmişti. Diüretiklerin cilt kanserine eğilimi arttırıp arttırmadığına ilişkin ilk geniş çaplı yayın 2008 yılında Jensen ve ark. tarafından yayınlandı. Danimarka kanser araştırma ajansı verilerinin incelendiği bu çalışmada 500.00 kayıt içinden SCC, MM ve bazal hücreli karsinom (BCC) hastaları taranmıştı. Bu kayıt verilerinde SCC olgularının %44'ü kontrol grubunun ise %29'u diüretik kullanmıştı. Amilorid ile hidroklorotiyazid kombinasyonu ile SCC arasında anlamlı bir ilişki ve indapamid ile de olası bir ilişki olduğu bildirildi. Ardından 2010 yılında Ruiter ve ark. Rotterdam çalışmasının verilerinin incelendiği çalışmalarında 55 y üstü hastalarda diüretik (hidroklorotiyazid, potasyum tutucu ve loop diüretik) kullanımının kümülatif maruziyet zamanı ile BCC arasında bir ilişki buldular. 3.7 yıldan uzun süre diüretik maruziyetinin riski arttırdığı ancak kümülatif doz ilişkisi bulunmadığını bildirdiler.
Bu yayınların ardından diüretiklerin ayrı ayrı incelendiği, diğer antihipertansif ilaçlar ve fotosensitiviteye yol açtığı bilinen immunsupressan ajanlar, topikal kalsinörin inhibitörleri, aspirin ve NSAA ilaçların da değerlendirildiği bir çok çalışma yayınlandı. Schmidt ve ark. Kuzey Danimarka veri kayıltarından yaptıkları çalışmalarında; 5 yıldan uzun süre, özellikle mineralokortikoid reseptör blokeri olmayan potasyum tutucu diüretik ve loop olmayan diüretiklerin kullanımı ile SCC arasında anlamlı bir ilişki buldular. Kutanöz T hücreli lenfoma hastalarında hidroklorotiyazid kullanımının incelendiği bir başka çalışmada, hidroklorotiyazid kullanımı yüksek oranda olmasına rağman nedensellik analizlerinde bir ilişki bulunamadığı bildirildi. Tiyazid kesildikten sonra mucozis fıngoides lezyonlarının (T hücreli lenfoma tiplerinden biri) gerilediği veya düzeldiği ancak hastaların bir grubunda tekrar görüldüğü, bu durumun ilaç aracılı cilt reaksiyonu ile ilişkili olabileceği öne sürüldü. Yazarlar bu grup hastalarda hastalığın erken dönmlerinde hidroklorotiyazidin kesilebiliceğini öne sürdüler. Bu çalışmalarda tiyazidler başta olmak üzere diüretik kullanımı ile özellikle MM olmayan cilt kanseri vakalarında artış bildirildiği veriler herhangi bir uyarı yayınlamaya yetecek kadar yeterli olmasa da 2016 yılında Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC) tarafından hidroklorotiyazid olası kanserojen (Grup IIB) olarak sınflandırıldı. 2017 yılında Pottegard ve ark. Danimarka araştırma verilerini inceledikleri çalışmalarında, SCC olan dudak kanseri olguları ile sağlıklı kontroller karşılaştırıldı. Tüm antihipertansif ilaçlar, yaş, cinsiyet, fotosensitiviteye neden olan ilaçlargibi faktörler düzeldildikten sonra; hidroklorotiyazid kullanımı ile 2.1 risk artışı, 25000 mg ve üzeri dozlarda ise 3.9 kat risk artışı bildirdiler. SCC dudak kanseri olgularının %11'i hidroklorotiyazid ile ilişkli olarak bulundu. Ardından Pederson ve ark. yine Danimarka kayıt verilerini kullanarak yaptıkları vaka kontrollü çalışmalarda 50000 mg ve üzeri doz (yaklaşık 6 yıl kullanım sonrası) hidroklorotiyazid kullanımının SCC riskini 3.98 kat, BCC riskini 1.29 kat arttırdığını bildirdiler. SCC hastalarında 50000 mg üzeri dozda hidroklotiyazid kullanım oranı %10 iken kontrol grubunda %2.8 BCC hastlarında %2.7 kontrol grubunda ise %2,1 idi. Doz arttıkça risk artmaktaydı. 200.000 mg üzeri dozlarda SCC riski 7.38 kat, BCC riski 1.54 kat artmış olarak bildirildi. Alt grup analizlerinde ise genç hastalar ve kadınlarda belirgin bir risk artışı görüldü. Her 11 SCC olgusundan biri hidroklorotiyazid ile ilişkili olarak hesaplandı.
IARC'nin hidroklorotiyazidleri Grup IIB olarak sınıflandırması ve de bu iki önemli çalışmanın yayınlanmasının ardından Avrupa İlaç Ajansı (EMA) 2018 yılının Ekim ayında bir uyarı raporu yayınladı. Bu uyarı raporunda; kümülatif dozlarda hidroklorotizyazid kullanımının BCC ve SCC artışı konusunda hastalara bilgilendirme yapılması, olası risk artışına karşın UV ışınlarından korunulmasının önerilmesi, şüpheli lezyonlar için histopatolojik inceleme yapılması gerektiği vurgulandı.
Son iki yılda yayınlanan iki büyük metaanaliz çelişkili sonuçlar verdi. Birinde tiyazidler ile cilt kanseri arasında ilişki olmadığı,kalsiyum kanal blokeri ve beta bloker kullanımının riski arttırdığı bildirilirken,diğerinde 4.5 yıldan uzun süre tiyazid kullanımı ile SCC arasında anlamlı ilişki bulundu. Metaanalizler incelendiğinde sonuçlardaki farklılıkları açıklayacak pekçok neden bulunmakta. En önemli fark, hidroklorotiyazid ile cilt kanseri arasında ilişki bildirmeyen ilk metaanalizde Pederson ve ark. ile Pottegard ve ark. nın yapmış oldukları, EMA'nın referans aldığı iki büyük çalışmanın olmaması. Yapılan çalışmaların vaka-kontrollü kayıt çalışması veya gözlemsel çalışmalar olması, randomize kontrollü çalışmanın olmayışı, hiçbir çalışmada cilt kanseri ile doğrudan ilişkili olan UV maruziyetinin ne düzeyde olduğunun ve cilt tipinin ne olduğunun bilinmemesi(MM olmayan cilt kanserleri için UV ışık maruziyeti ve UV'e hassas cilt tipine sahip olmak en önemli risk faktörleridir), sigara kullanımının değerlendirilmemiş olması sonuçların tüm etnik gruplara kolaylıkla genellenemeyeğini düşündürmektedir.
Ülkemizde olduğu gibi pekçok Avrupa ülkesinde ve Amerika'da hidroklorotiyazid sade formda bulunmamaktadır. Ya bir

potasyum tutucu diüretik yada başka bir antihipertansif ilaçla kombine preparatlar halinde kullanılmaktadır. Bu nedenle çalışmaların ve mataanalizlerin sonuçları tutarlı olmayabilir.
Nedensellik ilişkisi değerlendirildiğinde ise, mekanizma net değildir. Tiyazidlerin, sülfonamid kökenli ilaçlar olduğu, sülfonamid halkalarının da fotosensitiviteyi arttırması nedeniyle cilt kanserine ağilimi arttırabileceği düşünülmektedir. UV ışınlarının, hidroklorotiyazid yapısındaki chlorin yapısının ayrışmasına, bunun da serbest oksijen radikali oluşumuna yol açarak lipid membran ve DNA hasarına yol açtığı öne sürülmektedir. Deneysel çalışmalar hidroklorotiyazidin timin-timin dimer ve siklobutan primidin dimerlerin üretimini arttırarak UV-A aracılı DNA hasarını arttıdığını göstermektedir. Bu bahsi geçen mekanizmalarla tiyazidlerin neden olduğu fotosensitivitenin moleküler ve hücresel hasara neden olarak cilt kanserlerinde artışa neden olabileceği düşünülmektedir. Her ne kadar kümülatif dozların riski daha arttırdığı bildirilse de uzun süre kullanım ve kısa süre kullanımı doğrudan karşılaştıran bir veri de bulunmamaktadır.
Tüm bu verilerin ışığında EMA, Medicines and Healtcare Products Regulatory Agency (MHRA) ile İngiltere-İrlanda HT Derneği şu önerileri sunmaktadır:

- Hidroklorotiyazid alacak olan hastaların olası bir non-melanom cilt kanseri risk artışına karşı uyarılması gerekir
- Hidroklorotiyazid kullanan hastalar düzenli olarak kontrol edilmeli, yeni veya değişim gösteren cilt lezyonlarının bildirimi yapılmalı
- Cilt kanseri olanlar Hidroklorotiyazid kullanımı açısından yeniden değerlendirilmeli
- Şüpheli cilt lezyonları için hisyopatolojik tanıya gidilmeli

Sonuç olarak, hidroklorotiyazid ile yapılan çalışmalar her ne kadar çoğunlukla ülkemizdeki populasyonu tam olarak yansıtmayan kuzey Avrupa ülkerinde yapılmış, formlar değerlendirilmemiş olsa da; IARC tarafından olası kansorejen olarak sınıflandırılmaları ve başta EMA olmak üzere birçok ilaç değerlendrme örgütü tarafından uyarıların yayınlamış olması nedeniyle bu uyarıların dikkate alınması, hidroklorotiyazid kullanan hastaların cilt kanseri açısından bilgilendirilmesi ve takip edilmesi gerekmektedir.