Non confermato il Rischio di Cancro con l’uso dei Sartani

Data 22 maggio 2011
Categoria oncologia

In un ampio studio di coorte non si è trovato un aumento del rischio di cancro associato all'uso dei sartani.

I sartani (ARB) sono usati per ipertensione, scompenso cardiaco, e nefropatia diabetica. Una recente metanalisi di 9 trials randomizzati (1) ha trovato che l’uso di ARB era associato ad un rischio modicamente aumentato di incidenza complessiva di cancro (rate ratio , 1.08; 95% intervallo di confidenza , da 1.01 a 1.15), rispetto a placebo o ad altri farmaci di paragone. Tra le specifiche forme di cancro esaminate, vi era un rischio significativamente aumentato di cancro del polmone (RR, 1.25; 95% IC, da 1.05 a 1.49), mentre non è stato trovato rischio significativo di mortalità per cancro. Questi risultati hanno richiesto che la Food and Drug Administration e la European Medicines Agency iniziassero una revisione della safety degli ARB. Poiché studi precedenti non avevano svelato un aumentato rischio di cancro associato all’uso degli ACE-inibitori, i risultati della suddetta metanalisi implicavano che meccanismi specifici degli ARBs, inibizione del recettore tipo 1 dell’angiotensina II e associata stimolazione del recettore di tipo 2, potessero influenzare lo sviluppo di cancro. D’altro canto, l’insieme dei dati sperimentali favorisce possibili effetti benefici degli ARBs, compresi l’inibizione della crescita tumorale, dell’angiogenesi e delle metastasi in modelli di cancro. I trials inclusi nella metanalisi non erano stati disegnati per indagare il cancro come outcome primario, e la metanalisi mancava di dati a livello individuale, il che precludeva analisi di tempo per evento. Soltanto 3 piccoli studi osservazionali avevano esaminato l’associazione tra ARBs e cancri specifici, non trovando rischio significativo per melanoma, cancro mammario o renale.

Partendo da queste premesse, gli autori del presente studio di coorte, basato-su-registri-nazionali in Danimarca, hanno valutato l’ipotesi che l’uso di ARB fosse associato ad aumentata incidenza di cancro, confrontando nuovi utilizzatori di ARBs e di ACE inibitori. Sono stati inclusi tutti gli ARB e gli ACE-inibitori in uso in Danimarca, comprese le combinazioni con diuretici tiazidici: losartan, eprosartan, valsartan, irbesartan, candesartan, telmisartan, and olmesartan; e captopril, enalapril, lisinopril, perindopril, ramipril, quinapril, benazepril, fosinopril, trandolapril, e moexipril. Gli autori hanno collegato i dati a livello individuale dei registri danesi sulle prescrizioni di farmaci, le informazioni diagnostiche e le covariate. In una coorte nazionale di nuovi utilizzatori di ARBs e di ACE-inibitori
≥ 35 anni di età tra il 1998 e il 2006, hanno paragonato il tasso di incidenza di tutte le forme di cancro, di sottogruppi secondo il sito anatomico e la mortalità da cancro.

Risultati

Tra gli utilizzatori di ARB, 894 (0.8%) avevano ricevuto soltanto 2 prescrizioni e 106.572 (99.2%) avevano ricevuto almeno 3 prescrizioni. Tra gli utilizzatori di ACE-inibitori, 3.156 (1.5%) avevano ricevuto soltanto 2 prescrizioni e 206.536 (98.5%) avevano ricevuto almeno 3 prescrizioni. La durata media d’uso di ARB e di ACE-inibitori era di 2.9 anni (SD, 2.2 anni) e di 2.1 anni (SD, 1.9 anni), rispettivamente. L’uso di ARB non era significativamente associato ad aumentato rischio di incidenza di cancro complessivamente (RR cruda, 0.89; 95% IC, da 0.85 a 0.92) rispetto all’uso di ACE-inibitori. Non vi era rischio significativamente aumentato di cancro associato all’uso di ARB dopo aggiustamento solo per l’età (RR, 0.93; 95% IC, da 0.90 a 0.97) o dopo aggiustamento per età, sesso, anno, classe socioeconomica, grado di urbanizzazione, comorbilità, ospedalizzazione, ed uso di altri antipertensivi (RR, 0.99; 95% IC, da 0.95 a 1.03). Le RR aggiustate per l’associazione tra uso di ARB e cancro erano simili negli uomini e nelle donne. Inoltre, il pregresso uso di ARB non era associato ad aumentato rischio di cancro (RR aggiustata, 1.03; 95% IC, da 0.96 a 1.11) rispetto al pregresso uso di ACE-inibitori. Il rischio di cancro non aumentava con la durata della esposizione agli ARB, stimata dalle dosi cumulative ricevute, rispetto al rischio complessivo associato all’uso di ACE-inibitori (incremento in rate ratio per anno, 0.99; 95% IC, da 0.99 a 1.00). Per esempio, la RR aggiustata era 1.00 (95% IC, da 0.95 a 1.05) tra coloro con esposizione agli ARB tra 0 e 1 anno e 1.01 (95% IC, da 0.94 a 1.08) tra coloro con esposizione > 5 anni.

Tra 107.466 utilizzatori di ARB, sono stati trovati 3.954 casi di cancro durante 312.753 persone-anno di follow-up rispetto a 6.214 casi durante 435.207 persone-anno di follow-up in 209.692 utilizzatori di ACE-inibitori (rate ratio aggiustata, 0.99; 95% IC, da 0.95 a 1.03).. Nelle analisi per sottogruppi, vi era una associazione significativa tra uso di ARB e cancro degli organi genitali maschili (rate ratio, 1.15; 95% IC, da 1.02 a 1.28), ma non vi era rischio significativamente aumentato per gli altri 15 aottogruppi di cancro, compreso il cancro del polmone (rate ratio, 0.92; 95% IC, da 0.82 a 1.02). Per la mortalità da cancro, la rate ratio era 0.77 (95% IC, da 0.72 a 0.82).

Gli autori sottolineano le differenze tra il loro studio e le metanalisi di Sipahi : l’uno ha incluso individui non selezionati dal setting del mondo reale, l’altro i partecipanti a trials clinici; i trials inclusi nella metanalisi non erano stati disegnati per valutare il cancro come outcome primario, mentre lo studio di coorte ha utilizzato i dati del Danish Cancer Registry Nazionale; rispetto alla metanalisi, lo studio ha avuto accesso a dati a livello individuale, permettendo analisi tempo per evento; la metanalisi era prevalentemente basata sul telmisartan, mentre l’ARB più comunemente utilizzato nello studio era il losartan. Sebbene sia possibile che il follow-up medio di 2.9 anni di uso di ARB nello studio sia troppo breve per lo sviluppo di cancro, nella metanalisi è stato trovato un significativo rischio di cancro (follow-up medio di 4 anni), in un

periodo di tempo simile. Inoltre, nello studio presente non è stato trovato un rischio aumentato associato all'aumento del tempo di esposizione (l'analisi ha incluso un sottogruppo con > 5 anni di esposizione cumulativa). Recentemente, un lavoro di Bangalore e coll. (2) ha analizzato i dati provenienti da 21 trials di ARB e non ha trovato evidenza di aumentato rischio di cancro associato all'uso di ARB rispetto ad altri farmaci di confronto o a placebo
(odds ratio, 1.01; 95% IC, da 0.93 a 1.09). Un rischio più basso di mortalità da cancro associato all'uso di ARB, osservato nello studio presente, non è stato supportato dai dati della metanalisi di Bangalore e coll. (odds ratio, 1.00; 95% IC, da 0.87 a 1.15; follow-up medio, 3.5 anni).

Dal punto di vista patogenetico, un effetto carcinogenetico associato alla inibizione del sistema renina-angiotensina, se presente, dovrebbe essere specifico degli ARB, e, quindi, per l'inibizione del recettore di tipo I dell'angiotensina II, perché gli ACE-inibitori non sono associati al cancro. Questa spiegazione, tuttavia, è improbabile, poiché è stata rilevata un'aumentata espressione del recettore di tipo 1 in alcuni tipi di cancro. Invece, l'insieme dei dati sperimentali suggerisce che il trattamento con gli ARB può ridurre la crescita tumorale e la migrazione. Un'altra possibile spiegazione per un effetto carcinogenetico degl ARB può essere che l'inibizione del recettore di tipo 1 da parte degli ARB possa portare ad una incontrastata attività dell'angiotensina II sul recettore di tipo 2 dell'angiotensina. Tuttavia, ci si dovrebbe aspettare che l'attivazione del recettore di tipo 2 dell'angiotensina abbia effetti antitumorali, anche se i dati sono un po' contrastanti. Studi di safety in animali hanno dimostrato l'assenza di carcinogenicità con alte dosi di ARB.

Limitazioni ammesse dagli autori

La eventuale non aderenza ai farmaci dispensati potrebbe dare bias di risultato fino alla nullità se uno dei farmaci era associato al cancro
E' possibile un bias di misclassificazione legato alle prescrizioni e alla conseguente valutazione della esposizione

Conclusioni

Gli autori concludono che questo ampio studio di coorte nazionale non ha trovato aumentato rischio di cancro complessivo, in 15 differenti sottogruppi di cancro, compreso il cancro del polmone, né di mortalità da cancro tra nuovi utilizzatori di ARB rispetto a nuovi utilizzatori di ACE-inibitori. I risultati derivanti dalle analisi per sottogruppi associati ad aumentato rischio di cancro degli organi genitali maschili, devono essere interpretati con cautela, considerando la possibilità di una scoperta casuale derivante dai paragoni multipli.

Conflitti di interesse

Il dr Callre´us è un membro dell'EU Pharmacovigilance Working Party. Gli altri autori non riportano conflitti di interesse.

Fonte:

Use of Angiotensin Receptor Blockers and the Risk of Cancer. Bjo¨rn Pasternak, Henrik Svanstro¨m e coll. Circulation. 2011;123:1729-1736

Riferimenti

Angiotensin receptor blockade and risk of cancer: meta-analysis of randomised controlled trials. Sipahi I, Debanne SM, Rowland DY, Simon DI, Fang JC. Lancet Oncol. 2010;11:627– 636.
Antihypertensive drugs and risk of cancer: network meta-analyses and trial sequential analyses of 324 168 participants from randomised trials. Bangalore S, Kumar S, Kjeldsen SE, Makani H, Grossman E, Wetterslev. J, Gupta AK, Sever PS, Gluud C, Messerli FH. Lancet Oncol. 2011;12: 65–82.

Commento di Patrizia Iaccarino

Nonostante si tratti di uno studio di coorte, con tutte le limitazioni ad esso legate, è il secondo studio (dopo quello di Bangalore) che sembra disconfermare l'aumentato rischio di cancro da ARB, dopo il sospetto sollevato dalla metanalisi di Sipahi, da noi già commentata con riserve:
http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=5074.
Anche se, con tutti i limiti ammessi, ne solleva un altro circa l'incidenza di cancro dei genitali maschili. Attendiamo, quindi, le valutazioni della FDA e dell'EMA sia sul rischio di cancro da ARB sia sulle morti cardiovascolari da olmesartan. Allo stato, ci sembra ancora valido il monito di Niessen di utilizzare gli ACE-inibitori in prima istanza e, laddove si verifichi intolleranza agli ACE, gli ARB, in seconda istanza. Ricordandosi anche che i "vecchi" farmaci sono più sicuri dei "nuovi", per la sperimentazione più prolungata nel mondo reale. E senza dimenticare che le segnalazioni di eventi avversi sono alla base della farmacovigilanza.