

## Aggiornamenti Scientifici FADOI

### Uso di tiazidici e rischio di cancro cutaneo

I diuretici tiazidici (idroclorotiazide, HTZ) e simil-tiazidici (clortalidone, indapamide) sono una delle principali classi di farmaci raccomandate per il trattamento dell'ipertensione arteriosa dalle linee guida ESC/ESH 2013 e 2018. Poiché diversi studi randomizzati controllati ne hanno dimostrato l'efficacia nella prevenzione di tutti i tipi di morbilità e mortalità cardio-vascolare, ancora oggi, a più di 60 anni dalla loro introduzione, sono considerati la spina dorsale della terapia anti-ipertensiva. Sono però gravati da effetti collaterali, in genere dose-dipendenti:

- disturbi elettrolitici: ipopotassiemia, ipomagnesiemia, iponatremia, ipercalcemia, alcalosi ipocloremica, ipovolemia;
- disturbi metabolici: potenziale aumento di glicemia, lipidemia, uricemia.

Recentemente è nato il sospetto che questi farmaci (in particolare HTZ) possano aumentare il rischio di tumori della pelle a causa delle loro proprietà foto-sensibilizzanti. In termini generali, i foto-sensibilizzatori fungono da cromofori, che alternando legami singoli e doppi o con anelli aromatici alogenati possono causare le reazioni di foto-sensibilità. Inoltre, un foto-sensibilizzatore, con l'esposizione alle radiazioni ultra-violette, genera specie reattive dell'ossigeno che vengono distribuite nel tessuto cutaneo. La responsabile della foto-sensibilizzazione sembra la porzione sulfonamminica di queste molecole, elemento strutturale in comune con sulfamidici e diuretici dell'ansa. Anche se tutti i diuretici di cui disponiamo condividono il gruppo sulfonamide, alcune molecole sono più foto-sensibilizzanti di altre, probabilmente perché questa azione dipende anche da altre caratteristiche delle singole molecole.

Questa revisione narrativa (1) si è posta l'obiettivo di valutare criticamente l'associazione tra uso di tiazidici e simil-tiazidici e rischio di cancro della pelle. Gli autori hanno ricercato fino a dicembre 2018 studi osservazionali che hanno valutato l'associazione tra l'uso di tiazidici o simil-tiazidici e il rischio di cancro della pelle.

Sono stati trovati 13 studi osservazionali (9 caso-controllo, 4 di coorte): 9 hanno dimostrato un aumentato rischio di cancro della pelle, che va dal 3% per il basalioma al 311% per il carcinoma squamo-cellulare.

Tutti gli studi avevano importanti limitazioni metodologiche legate al disegno, che hanno reso difficile l'interpretazione dei risultati, come potenziali fattori di confondimento (indicazione, *bias* di rilevamento e di distorsione temporale).

L'evidenza farmacologica disponibile mostra che la foto-sensibilità non è una caratteristica dei tiazidici, ma potrebbe essere presente anche in altri tipi di farmaci anti-ipertensivi (calcio-antagonisti e  $\beta$ -bloccanti).

Sono necessari studi osservazionali ben condotti per fornire prove più solide sulla possibile associazione tra l'uso di diuretici tiazidici o simil-tiazidici e altri farmaci anti-ipertensivi con il rischio di cancro della pelle. Nel frattempo, questo dubbio non deve far dimenticare i comprovati benefici su morbilità e mortalità dell'abbassamento della pressione arteriosa utilizzando le cinque principali classi di farmaci raccomandate, inclusi tiazidici e simil-tiazidici. La sorveglianza e l'uso di appropriate misure di protezione nei pazienti a rischio di cancro della pelle è di per sé un importante problema di salute pubblica, in particolare per le popolazioni con alti tassi di incidenza di cancro della pelle e aumentata esposizione ai raggi ultra-violetti.

#### Commento editoriale (2)

Numerosi studi osservazionali negli ultimi anni hanno studiato un possibile legame tra l'uso di diuretici e il rischio di varie forme di cancro della pelle. Anche se non ci sono prove che i diuretici (e in particolare l'HTZ) di per sé causino il cancro della pelle, è certo però che hanno un'attività foto-sensibilizzante intrinseca, che potenzia gli

## Aggiornamenti Scientifici FADOI

effetti dannosi dell'esposizione alla luce solare. In effetti, l'uso dell'HTZ è stato già associato in alcuni studi a tassi più elevati di tumori della pelle (carcinoma squamo-cellulare e, lievemente, basalioma). In una metanalisi di studi osservazionali non solo i diuretici, ma anche i calcio-antagonisti sono stati accusati di aumentare in modo indipendente il rischio di cancro della pelle, e i  $\beta$ -bloccanti sono stati accusati di aumentare il rischio di melanoma (sarebbero invece stati assolti ACE-inibitori e sartani).

I risultati delle varie metanalisi sono non univoci, se non addirittura contrastanti. La *British Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency* (MHRA) ha raccomandato di valutare bene nei pazienti che assumono prodotti contenenti HTZ il rischio cumulativo dose-dipendente di cancro della pelle non melanoma, in particolare nell'uso a lungo termine, e la necessità di controllare regolarmente (e segnalare) eventuali lesioni cutanee sospette. Inoltre, raccomanda di consigliare ai pazienti di limitare l'esposizione alla luce solare e ai raggi ultravioletti e di utilizzare un'adeguata protezione solare.

Oltre a rivedere le prove disponibili da studi osservazionali, gli autori hanno anche rivisto i meccanismi di base responsabili della foto-sensibilità indotta dal farmaco e hanno sottolineato che non solo i diuretici, ma la maggior parte degli altri farmaci anti-ipertensivi comunemente usati ha capacità foto-sensibilizzanti, probabilmente spiegando così alcune eterogeneità osservate tra le varie metanalisi. Gli autori inoltre sottolineano che reazioni iatrogene di foto-sensibilità dipendono dall'attività di foto-sensibilizzazione intrinseca del singolo farmaco, dalla quantità di energia radiante e dalla concentrazione cutanea del farmaco. L'indisponibilità di questi dati rende difficile interpretare i risultati.

**Che fare? Quali sono le implicazioni per medici e pazienti?** Alcune questioni importanti richiedono ulteriori indagini. È importante sottolineare che tutti gli studi valutati sono di tipo osservazionale, con importanti problemi metodologici che rendono difficile l'interpretazione dei dati. Questi dati sono quindi insufficienti per indicare eventuali cambiamenti delle pratiche attualmente ben consolidate sulla prescrizione delle terapie anti-ipertensive. Il problema si complica poi perché esistono prove farmacologiche che la foto-sensibilità non è una caratteristica solo dei tiazidici ma anche di farmaci anti-ipertensivi di altro tipo. Sarà quindi importante che vengano avviati studi osservazionali ben condotti per fornire prove più solide. Ciò non significa che i segnali provenienti da questi studi debbano essere ignorati, ma ogni risposta deve essere misurata in considerazione del rapporto rischi/benefici. Le linee guida fornite dall'MHRA sulla sicurezza dei farmaci raccomandano controlli periodici per eventuali lesioni cutanee sospette e consigliano ai pazienti di limitare l'esposizione alla luce solare e ai raggi UV, utilizzando comunque un'adeguata protezione soprattutto quando assumono questi farmaci, almeno fino a quando non saranno disponibili ulteriori prove. In questa fase non vi è chiaramente alcun motivo per ritirare i diuretici dal regime anti-ipertensivo del singolo paziente, ma è necessario fornire loro informazioni pertinenti sul potenziale rischio di tumori cutanei, sottolineando l'opportunità di adottare efficaci misure protettive.

### Bibliografia

1. Kreutz R, et al. Reviewing the effects of thiazide and thiazide-like diuretics as photosensitizing drugs on the risk of skin cancer. *J Hypertens* [2019, 37: 1950–8](#).
2. Schlaich MP, et al. Diuretics and skin cancer: should a common prescription come with advice to avoid sun exposure? *J Hypertens* [2019, 37: 1961–2](#).