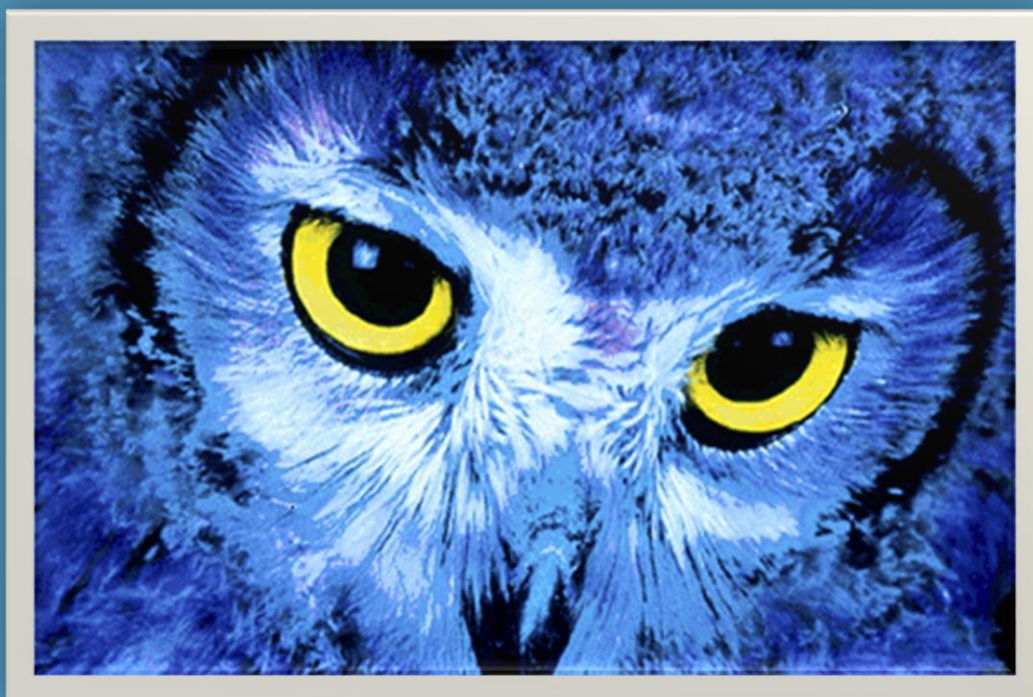


Hydroklortiazid och risken för icke-melanocytär hudcancer



Författare: Kristoffer Svensson, ST-läkare
allmänmedicin

Närhälsan Vänerparken vårdcentral

Rapport 2023:10

FoUII-centrum Fyrbodal

Rapport 2023:10

FoU i VGR: [Hydroklortiazid och risken för icke-melanocytär ...
\(researchweb.org\)](#)

Utförd i kurs Vetenskapligt Förhållningssätt
FoUII-centrum Fyrbodal

Handledare:

Johan Granlund, med. dr
FoU primär och nära vård Fyrbodal

Anna Bergenheim, med. dr
FoU primär och nära vård Fyrbodal

Sammanfattning

Denna litteraturstudie syftar till att undersöka risken för hudcancer av icke-melanocytär typ vid behandling med hydroklortiazid. Hypertonibehandling är en viktig åtgärd för att minska risken för allvarlig hjärtkärlsjukdom såsom hjärtinfarkt eller stroke. Ett vanligt förekommande preparat som används vid hypertoni-behandling är hydroklortiazid. På senare år har forskare sett ett samband mellan hydroklortiazidbehandling och ökad risk för hudcancer av icke-melanocytär typ. Hudcancer av icke-melanocytär typ är den vanligaste cancerformen hos människa. I denna litteraturstudie ingår flera artiklar som studerat kopplingen mellan hudcancer av icke-melanocytär typ och hydroklortiazid. Resultatet pekar på att det kan finnas ett samband mellan användning av hydroklortiazid och en ökad risk för hudcancer av icke-melanocytär typ. Litteraturstudien genomfördes inte systematiskt, varför resultaten ska tolkas med försiktighet.

Kort populärvetenskaplig sammanfattning

Syftet med den här litteraturstudien är att undersöka hur stor risken för icke-melanocytär hudcancer är vid behandling med hydroklortiazid. I denna litteraturstudie sågs en ökad risk för viss typ hudcancer vid behandling med hydroklortiazid. Litteraturstudien genomfördes inte systematiskt, varför resultaten ska tolkas med försiktighet.

Nyckelord

Hydrochlorothiazide. Skin neoplasms. Risk factors.

Innehållsförteckning

Introduktion.....	1
Syfte.....	1
Metod	1
Resultat	2
Diskussion.....	4
Konklusion/slutsats.....	6
Referenser	7

Introduktion

Högt blodtryck eller hypertoni är ett utbredd tillstånd över världen och en ledande orsak till sjukdom och död. Ett blodtryck över 140/90 definieras som hypertoni. Behandling av högt blodtryck är en särskilt viktig intervention för att förebygga allvarliga kardiovaskulära händelser såsom stroke eller hjärtinfarkt (1). Ett vanligt förekommande blodtryckssänkande medel är hydroklortiazid som länge använts för behandling av högt blodtryck och användningen av läkemedlet har varit stor då det länge räknats som ett av förstahandspreparaten för behandling av blodtryckssjukdom (2).

Hudcancer av icke-melanocytär typ utgör de vanligaste cancerformerna hos människa och är i ökande samt är en stor kostnad för sjukvårdssystem (3). Hudcancer av icke-melanocytär typ benämns även keratinocytär cancer och utgörs förutom av skivepitelcancer framför allt av basalcellscancer samt mer ovanliga cancerformer som till exempel adnextumörer.

På senare år har flera studier pekat på samband mellan behandling med hydroklortiazid och hudcancer där det verkar föreligga en ökad risk för utveckling av icke-melanocytär hudcancer och framför allt kutan skivepitelcancer (4,5). För att kunna ta ett välgrundat beslut kring behandling med hydroklortiazid bör läkare ha information kring risken för utveckling av hudcancer till följd av behandlingen.

Syfte

Syftet med den här litteraturstudien är att undersöka hur stor risken för icke-melanocytär hudcancer är vid behandling med hydroklortiazid.

Metod

Under januari månad 2023 genomfördes ett arbete med att ta fram sökord som syftade till att finna artiklar i databasen Pubmed som kunde besvara ovan nämnda forskningsfråga. Sökorden ("Hydrochlorothiazide"[Mesh]) AND "Skin Neoplasms"[Mesh]) användes vilket genererade 57 träffar i Pubmed 2023-01-27. Artiklar med tillgänglig fulltext och engelska som språk inkluderades. Därefter exkluderades artiklar som utgjordes av expertutlåtanden, systematiska översikter eller korrespondens. Då artiklarna var fall-kontrollstudier valdes artiklar med kohorter från olika länder och världsdelar. Detta för att ge en bredare bild av kunskapsläget och detektera eventuella skillnader mellan olika befolkningsgrupper. 21 artiklar bedömdes acceptabla för genomläsning av abstract varav sju artiklar slutligen accepterades för inkludering i denna studie.

Resultat

I en studie från Wisconsin USA av VanWormer et al (6) studerades en kohort bestående av 333 slumpmässigt utvalda individer med biopsibekräftad hudcancer av icke-melanocytär typ och jämfördes mot en kohort 666 slumpmässigt utvalda kön- och åldermatchade individer utan någon diagnos av hudcancer. Studien undersökte användning av hydroklortiazid och solexponering och om det hade någon betydelse för utvecklingen av icke-melanocytär hudcancer. Man graderade behandlingstiden med hydroklortiazid som kort under sex år och lång över sex år. Solexponeringen skattades utifrån registrerat yrke samt med hjälp av en enkät som skickades ut till de individer som ingick i studien. Individerna grupperades sedan som hög- eller lågexponerade för solljus. Kohorterna analyserades sedan med deskriptiv statistik samt "weighted conditional logistic regressionanalysis". Man fann att medianåldern för insjuknande i icke-melanocytär hudcancer var 71 år. De som hade hudcancer och haft behandling med hydroklortiazid hade i snitt haft den i 4,9 år. Solexponeringen var något högre för gruppen med icke-melanocytär hudcancer jämfört med kontrollgruppen. Man fann ett justerat oddsratio 1.14 vilket menas att risken för icke-melanocytär hudcancer ökade med 14 procent för varje ytterligare år med hydroklortiazidbehandling där hög solexponering inte sågs ha betydande effekt.

I en fall-kontrollstudie av Pottgård et al baserad på patientregister från Taiwan (7) studerades användning av hydroklortiazid och risken för icke-melanocytär hudcancer och melanom. Man utgick från ett nationellt patientregister där nära hela Taiwans befolkning finns registrerad. Man valde ut de som fått en diagnos av hudcancer mellan 2008 och 2015 vilket uppgick till 29 082 individer och valde med vissa kriterier ut tio friska ålders- och könsmatchade kontroller per individ med hudcancerdiagnos. Man gjorde justeringar mot confounders såsom bland annat läkemedel med potentiella fotosensitiserande egenskaper samt läkemedel med kända eller möjliga anti-neoplastiska effekter däribland acetylsalicylsyra. Den statistiska metod som användes var "conditional logistic regressionanalysis". Man fann att medianåldern för insjuknande i hudcancer var 69 år. Man fann att individerna med hudcancer i större grad led av komorbiditet än kontrollgruppen. Det sågs ingen statistisk signifikant koppling mellan behandling med hydroklortiazid och hudcancer.

I en populationsbaserad "propensity score-matched" kohortstudie (8) baserad på en population i Storbritannien av Rouette et al undersöktes huruvida det förelåg skillnader i utveckling av olika typer av hudcancer mellan användning av hydroklortiazid och annan tiaziddiuretika såsom bendroflumetiazid med flera. 20 513 individer med

hydroklortiazidbehandling inkluderades tillsammans mot ett lika stort antal kontroller. Materialet matchades medelst "conditional logistic regressionanalysis". Man sökte korrigera för bland annat effekten av UV-bestrålning som är en känd riskfaktor för utvecklandet av hudcancer. Den statistiska analysen utgjordes av Kaplan-Meieranalys samt ytterligare metoder. Man fann att behandling med hydroklortiazid gav ett hazardratio på 1,5 för risken att utveckla kutan skivepitelcancer. Man såg att längre behandlingstid och högre kumulativ dos av hydroklortiazid var de faktorer som ökade risken mest för att utveckla kutan skivepitelcancer. Vid de högsta kumulativa doserna förelåg en fyrdubblad hazardratio för utveckling av kutan skivepitelcancer. Man kunde inte se ökad hazardratio för utveckling av basaliom eller melanom vid användning av hydroklortiazid. Man såg en hazardratio på 2,34 att utveckla kutan skivepitelcancer hos kvinnor jämfört med män men ej för basaliom eller melanom.

En fall-kontrollstudie från Spanien av Léon-Munoz et al (9) studerade användningen av hydroklortiazid och risken för utveckling av hudcancer. Forskarna utgick från två databaser med information från primärvård med över elva miljoner individer registrerade. Fler än hundratusen individer med hudcancer ingick i studien och för varje individ med hudcancer antogs upp till tio ålder- och könsmatchade kontroller. Forskarna sökte korrigera för flera kända orsaker till hudcancer såsom vissa läkemedelsbehandlingar och HIV-infektion. Man beräknade oddsratio med "conditional logistic regressionanalysis". I studien framkom att hög kumulativ dos (>50 000 mg) hydroklortiazid ökade risken för framförallt kutan skivepitelcancer där oddsratio 2,51 sågs hos gruppen med kumulativ dos 150 000 – 199 999 mg. I mindre grad sågs ökad risk för basalcancers cancer men ej för melanom.

I den danska fall-kontrollstudien från 2017 (10) av Pedersen et al sökte författarna undersöka risken för icke-melanocytär hudcancer vid hydroklortiazidbehandling. I studien ingick 71 533 individer med basalcancers cancer och 8629 individer med kutan skivepitelcancer. Man uteslöt individer med tidigare cancerdiagnos före hudcancerdiagnos samt individer med vissa mediciner eller sjukdomar som anses öka risken för hudcancer samt vissa behandlingar som anses skydda mot cancerutveckling. För varje individ med hudcancer som inkluderas i studien antogs 20 kontrollindivider som var köns- och åldersmatchade och fria från cancer. Individerna klassificerades utifrån hur stor kumulativ dos hydroklortiazid de erhållit där kumulativ dos över 50 000 mg ansågs vara högdos. Man beskrev populationerna med deskriptiv statistik samt utförde statistisk analys medelst "conditional logistic regressionanalysis". I studien sågs oddsratio 3,98 för utveckling av kutan skivepitelcancer hos individer med hög kumulativ dos hydroklortiazid. Vid synnerligen hög kumulativ dos hydroklortiazid (>200 000mg) sågs en kraftigt ökad oddsratio 7,38 för

utveckling av kutan skivepitelcancer. Oddsratio för utveckling av basalcellscancer var 1,29 hos de individer med hög kumulativ dos hydroklortiazid. Forskarna fann ingen ökad risk för icke-melanocytär hudcancer vid behandling med andra blodtryckssänkande medel. Man såg i subgruppsanalyser ett starkare samband att utveckla icke-melanocytär hudcancer vid hydroklortiazidbehandling hos yngre individer och kvinnor.

En studie från 2020 av Letellier et al (11) undersökte organtransplanterade individer och association mellan hydroklortiazidbehandling och utveckling av icke-melanocytär hudcancer. Studien beskrivs vara en singelcenter kohortstudie. Kohorten analyserades medelst olika statistiska metoder däribland "reverse Kaplan-Meier" och Cox-analysmodeller. Studien konstruerades för att ta hänsyn till faktorer som ökar risken för hudcancer såsom vissa mediciner etcetera. Forskarna fann en ökad risk för utveckling av kutan skivepitelcancer med hazardratio 2,04 hos individer som behandlades med hydroklortiazid. I studien fann man inget belägg för ökad risk för basalcellscancer hos organtransplanterade patienter som behandlades med hydroklortiazid.

2020 publicerades en fall-kontrollstudie av Adalsteinsson et al (12) som studerade relationen mellan hydroklortiazid och icke-melanocytär hudcancer. Populationen som studeras var isländsk och utgjordes av alla individer som diagnostiserats med kutan invasiv/in situ skivepitelcancer och basalcellscancer mellan 2003 och 2017 på Island vilket gav en kohort på 6880 individer vilka jämfördes mot tio kön- och åldersmatchade kontrollindivider per hudcancerpatient. Studien kunde inte korrigera för vissa livsstilsfaktorer som tros påverka cancerrisken. Man korrigerade för vissa läkemedel med erkänd karcinogen profil såsom ciklosporin. Materialet analyserades med conditional logistic regressionsanalys. Studien fann ingen koppling mellan låg kumulativ dos hydroklortiazid (<37,500 mg) och icke-melanocytär hudcancer. Hos individerna med höga kumulativa doser (>37,500 mg) hydroklortiazid sågs en association med ökad förekomst av invasiv kutan skivepitelcancer med en justerad oddsratio 1.69. Likaså för kutan skivepitelcancer in-situ och basalcellscancer sågs korrelation med hydroklortiazidbehandling där justerade oddsratio var 1.35 respektive 1.42. Islands population beskrevs vara av närmast 100% europeisk härstamning.

Diskussion

Studierna som ingår i denna litteraturstudie är fall-kontrollstudier. Studierna utgår från dataregister som förefaller robusta. Till exempel är studien från Taiwan baserad på en databas som täcker nära 100% av dess befolkning. Studierna som inkluderades i denna litteraturstudie är baserade på information från dataregister med de begränsningar som det

medför till exempel kan hudcancer ibland missas om man inte aktivt söker efter det och således inte registreras. En nackdel med fall-kontrollstudier är svårigheten att kontrollera exponering för olika faktorer. Exempelvis är solexponering en viktig faktor för utveckling av hudcancer och denna information saknas ofta i sjukvårdsregister. Studien från Wisconsin (6) sökte korrigera för detta med inhämtning av information kring yrke från patienterna men det är naturligtvis en smula trubbigt då livsstil i övrigt kan generera mer eller mindre solexponering. Vissa av studierna (8) utgick från att förskrivna behandling med hydroklortiazid följdes av patienterna utan att kontrollera detta till exempel genom att även studera vilka läkemedel patienterna uthämtade från apotek. Det hade varit av intresse att se en randomiserad kontrollerad studie som studerade förhållandet mellan hydroklortiazidbehandling och hudcancer av icke-melanom typ vilket naturligtvis är en svår studie att genomföra på grund av de långa förlopp som krävs för att studera utveckling av cancer.

Genomgående sågs i majoriteten av studierna en koppling mellan användning av hydroklortiazid och hudcancer av icke-melanocytär typ där risken för kutan skivepitelcancer var tydligast (6, 8–12). En parameter som ofta studerades var kumulativ dos av hydroklortiazid och det sågs i flera studier ett statistiskt samband mellan högre kumulativ dos hydroklortiazid och ökad risk för i första hand kutan skivepitelcancer (6, 8–11) vilket innebär att associationen blir starkare.

I artikeln som studerade en asiatisk kohort (7) sågs ingen koppling mellan hudcancer och hydroklortiazidbehandling. Det är också den enda artikeln som inte studerar en kohort med huvudsakligen europeisk härstamning. Forskarna beskrev flera möjliga förklaringar till resultatet till det avvikande fyndet. Hudtypen i en asiatisk population är avsevärt mer melaninrik än i en europeisk population vilket minskar risken för UV-inducerade neoplasmer såsom hudcancer av icke-melanocytär typ. En annan förklaring som presenterades var lägre dosering av hydroklortiazid vilket bidrar till lägre kumulativ dos vilket flera av de andra studierna beskriver vara en tung faktor för utveckling av hudcancer av icke-melanomtyp.

En studie såg en ökad risk hos kvinnor jämfört med män för att utveckla icke-melanocytär hudcancer vid behandling med hydroklortiazid vilket åtminstone antyder att en könsskillnad kan föreligga (10).

En av studierna studerade organtransplanterade individer och där sågs en ökad risk för kutan skivepitelcancer hos organtransplanterade som behandlats med hydroklortiazid jämfört med organtransplanterade som inte behandlats med hydroklortiazid (11).

Denna litteraturstudie är inte en systematisk översikt. Relevanta studier på området kan ha undgått att inkluderas och denna studie kan inte anses ge en fullständig bild av forskningen som gjorts kring användning av

hydroklortiazid och risken för hudcancer. Då ingående studier inte granskats systematiskt finns en risk att bias inte upptäckts vilket kan påverka resultatets tillförlitlighet.

Konklusion/slutsats

De studier som inkluderats i litteraturstudien visar att det kan finnas en ökad risk för utveckling av icke-melanocytär hudcancer och framförallt kutan skivepitelcancer. Risken för hudcancer verkar stiga med ökad kumulativ dos och den relativa risken sågs bli uppemot åtta gånger högre hos de individerna med allra högst kumulativ dos. Litteraturstudien genomfördes inte systematiskt varför resultaten ska tolkas med försiktighet.

Referenser

1. Hypertension. 2023. URL: <https://www.who.int/health-topics/hypertension/> [åtkomst 2023-03-23].
2. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. A Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2018 May 15;71(19):e127-e248. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2018 May 15;71(19):2275-2279.
3. Guy GP Jr, Machlin SR, Ekwueme DU, Yabroff KR. Prevalence and costs of skin cancer treatment in the U.S., 2002-2006 and 2007-2011. *Am J Prev Med*. 2015;48(2):183-187.
4. Shao, SC., Lai, CC., Chen, YH. et al. Associations of thiazide use with skin cancers: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 20, 228 (2022).
5. Shin D, Lee ES, Kim J, et al. Association Between the Use of Thiazide Diuretics and the Risk of Skin Cancers: A Meta-Analysis of Observational Studies. *J Clin Med Res*. 2019 Apr;11(4):247-255.
6. VanWormer JJ, Abokede EB, Berg RL. Hydrochlorothiazide use, sun exposure, and risk of keratinocyte cancer. *BMC Public Health*. 2022 Jul 2;22(1):1282.
7. Pottegård A, Pedersen SA, Schmidt SAJ, et al. Use of hydrochlorothiazide and risk of skin cancer: a nationwide Taiwanese case-control study. *Br J Cancer*. 2019 Nov;121(11):973-978.
8. Rouette J, Yin H, Pottegård A, Nirantharakumar K, et al. Use of Hydrochlorothiazide and Risk of Melanoma and Nonmelanoma Skin Cancer. *Drug Saf*. 2021 Feb;44(2):245-254.
9. León-Muñoz LM, Duarte-Salles T, Llorente A, et al. Use of hydrochlorothiazide and risk of skin cancer in a large nested case-control study in Spain. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2021 Sep;30(9):1269-1278.
10. Pedersen SA, Gaist D, Schmidt SAJ, et al. Hydrochlorothiazide use and risk of nonmelanoma skin cancer: A nationwide case-control study from Denmark. *J Am Acad Dermatol*. 2018;673-681.
11. Letellier T, Le Borgne F, Kerleau C, et al. Association between Use of Hydrochlorothiazide and Risk of Keratinocyte Cancers in Kidney Transplant Recipients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020 Dec 7;15(12):1804-1813.
12. Adalsteinsson JA, Muzumdar S, Waldman R, et al. Association between hydrochlorothiazide and the risk of in situ and invasive squamous cell skin carcinoma and basal cell carcinoma: A population-based case-control study. *J Am Acad Dermatol*. 2021 Mar;84(3):669-675.



FoUII-centrum Fyrbodal
Vänerparken 15
462 35 Vänersborg

Hemsida: www.vgregion.se/fou-fyrbodal