

Het risico op kanker onder gebruikers van statines

Substantieel beschermend effect

Matthijs R. Graaf, Annette B. Beiderbeck,
Antoine C.G. Egberts, Dick J. Richel,
Henk-Jan Guchelaar

Dit onderzoek toont aan dat het risico op kanker wordt verlaagd door het gebruik van statines. Weliswaar is de gevonden risicoreductie slechts 20 %, maar het kan toch belangrijk effect hebben op de volksgezondheid. Statines worden immers relatief veel gebruikt en de incidentie van kanker is relatief hoog.

Remmers van 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzym-A-reductase (HMG-CoA-reductasere-mmers, 'statines') zijn efficiënte en wereldwijd gebruikte middelen bij de behandeling van vetstoornissen. Statines remmen het enzym HMG-CoA-reductase. Hierdoor neemt de concentratie intracellulair mevalonaat af. Omdat mevalonaat een precursor is van cholesterol, wordt hierdoor het cholesterolmetabolisme beïnvloed. Mevalonaat is eveneens een precursor van farnesyl- en geranylgeranylgroepen. Deze groepen zijn noodzakelijk voor de activering van diverse intracellulaire proteïnen middels farnesylering en geranylgeranylering. Een aantal van deze proteïnen, zoals Ras en Rho, heeft een functie in celdgroei en differentiatie. Mutaties in deze proteïnen zijn geassocieerd met kwaadaardige celdgroei [1]. Statines zouden het tot expressie brengen van een kwaadaardig fenotype kunnen remmen middels vermindering van farnesylering en geranylgeranylering van deze proteïnen. Dit effect is inmiddels aangetoond in preklinisch onderzoek [2, 3] en in epidemiologisch onderzoek [4, 5]. Doel van dit huidig onderzoek is het onderzoeken van de associatie tussen statines en de incidentie van kanker in een patiëntcontroleonderzoek binnen de PHARMO-database.

Methoden

Voor het onderzoek wordt gebruikgemaakt van de PHARMO-database. Deze bevat informatie van afgeleverde geneesmiddelrecepten en hieraan gekoppelde ziekenhuisontslaggegevens per individu uit een gedefiniëerde populatie van ongeveer 450.000 inwoners van acht gemiddelde Nederlandse steden. De onderzoeksdatabase wordt gedefiniëerd als patiënten binnen PHARMO met een of meer voorschriften van cardiovasculaire medicatie in de periode tussen 1 januari 1985 en 1 januari 1998. Binnen deze selectie worden cases gedefiniëerd als patiënten met een diagnose van incidentie kanker. Deze patiënten worden gekoppeld met vier tot zes controles uit de onderzoeksdatabase op basis van leeftijd, geslacht, geografische regio, periode van follow-up en indexdatum. De associatie tussen het gebruik van statines en de incidentie van kanker wordt bestudeerd door het gebruik van statines van cases en controles te vergelijken middels con-

ditionele logistische regressie. De analyse wordt gecorrigeerd voor diabetes mellitus, eerdere ziekenhuisopnamen, comorbiditeit en het gebruik van diuretica, ACE-remmers, calciumantagonisten, NSAID's, geslachtshormonen en andere lipideverlagende therapieën.

Resultaten

In de studiedatabase zijn 3129 cases gekoppeld aan 16.976 controles. Leeftijd, geslacht, geografische regio, periode van follow-up en indexdatum zijn gelijk verdeeld over cases en controles conform de methode van matches. De mediane periode van follow-up bedraagt 7,2 jaar. De chronische-ziektescore verschilt niet significant tussen cases en controles (mediaan 4,0; 25ste centiel-75ste centiel 1,0-6,0). Het aantal eerdere ziekenhuisopnamen is echter lager in de groep van controles (mediaan 0,0; 25ste centiel-75ste centiel 0,0-2,0) vergeleken met de cases (mediaan 1,0; 25ste centiel-75ste centiel 0,0-2,0). Cases gebruiken minder comedicatie zoals diuretica, ACE-remmers, calciumantagonisten en NSAID's. Het gebruik van hormonen is gelijk in de groepen van cases en controles.

Het effect van statinegebruik op de incidentie van kanker is weergegeven in tabel 1. Het gebruik van statines (minstens zes maanden) is geassocieerd met een risicoreductie van 20 % [gecorrigeerde *odds ratio* (OR) 0,80; 95 %-betrouwbaarheidsinterval (BI₉₅) 0,66-0,96] vergeleken met patiënten die geen statines hebben gebruikt. Tevens zijn de effecten van de duur van statinetherapie en van de cumulatieve dosering weergegeven in tabel 1. Bij langduriger statinetherapie neemt het risico verder af, hoewel de p-waarde voor trendanalyse geen statistische significantie toont ($p = 0,08$). Analyse op cumulatieve dosering toont dat alleen een significante risicoreductie wordt gevonden indien meer dan 1350 *defined daily doses* worden gebruikt. Ten slotte wordt het effect van een latente periode (*lag time*) weergegeven. Patiënten die in het verleden statines hebben gebruikt en langer dan een half jaar gestopt zijn, hebben hetzelfde risico op kanker als patiënten die nooit statines hebben gebruikt. Patiënten die minder dan een half jaar voor de indexdatum zijn gestopt met statinegebruik hebben een risicoreductie van 22 % om met kanker gediagnosticeerd te worden (gecorrigeerde OR 0,78; BI₉₅ 0,64-0,95).

Tabel 1

Effect van statinetherapie op de incidentie van kanker

Variabele	Aantal cases/controls	Risico (BI95)	Gecorrigeerd risico (BI95) [◇]
Totaal			
• niet-blootgesteld	2936/15725	1,00 (referentie)	1,00 (referentie)
• statinegebruik \geq 0,5 jaar	144/986	0,80 (0,66-0,96)	0,80 (0,66-0,96)
Duur statinegebruik (jaren) [¤]			
• 0	2936/15725	1,00 (referentie)	1,00 (referentie)
• 0,5-1,0	27/201	0,73 (0,49-1,10)	0,72 (0,48-1,08)
• 1,0-2,0	42/240	0,96 (0,69-1,34)	0,98 (0,70-1,37)
• 2,0-4,0	42/269	0,86 (0,62-1,20)	0,85 (0,61-1,19)
• > 4,0	33/276	0,64 (0,44-0,93)	0,64 (0,44-0,93)
Cumulatieve dosering [∇]			
• 0	2936/15725	1,00 (referentie)	1,00 (referentie)
• 1-350 [¤]	30/240	0,68 (0,46-1,00)	0,68 (0,46-1,00)
• 351-700	47/247	1,04 (0,76-1,43)	1,05 (0,76-1,45)
• 701-1350	40/255	0,86 (0,61-1,21)	0,84 (0,60-1,19)
• \geq 1351	27/244	0,60 (0,40-0,90)	0,60 (0,40-0,91)
Lag time (jaren) [♣]			
• niet-blootgesteld	2936/15725	1,00 (referentie)	1,00 (referentie)
• < 0,5 [◇]	131/910	0,78 (0,65-0,95)	0,78 (0,64-0,95)
• \geq 0,5 [♣]	13/76	0,94 (0,52-1,71)	1,00 (0,55-1,83)

[◇] Gecorrigeerd voor diabetes mellitus, eerdere ziekenhuisopnames, chronische-ziektescore, chronisch gebruik van diuretica, ACE-remmers, calciumantagonisten, hormonen, NSAID's en andere lipideverlagende therapieën.

[¤] Categorieën gebaseerd op duur in controlegroep.

[∇] Cumulatieve dosering: aantal door de apotheek verstrekte *defined daily doses* vanaf het moment dat de patiënt binnenkomt in de PHARMO-database tot aan de indexdatum.

[¤] Patiënten die 1-350 *defined daily doses* hebben gehad en minstens zes maanden statines hebben gebruikt.

[♣] *Lag time*: indexdatum minus datum van het laatste statinegebruik.

[◇] Patiënten die minstens zes maanden statines hebben gebruikt en op de indexdatum of in de periode zes maanden voorafgaand aan de indexdatum nog steeds statines gebruiken.

[♣] Patiënten die minstens zes maanden statines hebben gebruikt en meer dan zes maanden voor de indexdatum voor het laatst statines hebben gebruikt.

BI95: 95 % betrouwbaarheidsinterval

Subgroepanalyse op specifieke kankersoorten levert alleen een statistisch significante risicoreductie voor kanker van de nieren (gecorrigeerde OR 0,27; BI95 0,08-0,95). Voor andere specifieke vormen van kanker wordt een niet-significante risicoreductie gevonden, met uitzondering van borstkanker, blaaskanker en longkanker. Bij deze laatste worden ofwel geen risicoreducties ofwel niet-significante risicoverhogingen gevonden.

Beschouwing en conclusie

Dit onderzoek toont dat het risico op kanker wordt verlaagd door het gebruik van statines (OR 0,80; BI95 0,66-0,96). De gevonden risicoreductie bedraagt slechts 20 %. Omdat statines relatief veel gebruikt worden [6] en de incidentie van kanker relatief hoog is [7], kan een

dergelijke risicoreductie een belangrijk effect op de volksgezondheid hebben. De gegevens tonen aan dat statines een beschermend effect hebben ten aanzien van kanker, met name wanneer het gebruik een langere periode betreft of wanneer hogere cumulatieve doses gebruikt worden. Alleen huidige statinegebruikers en patiënten die in het verleden statines hebben gebruikt en korter dan 6 maanden voor de indexdatum zijn gestopt, ondervinden een beschermend effect.

Een van de sterktes van dit onderzoek betreft het gebruik van een elektronische database, waardoor 3129 cases geïncludeerd konden worden, met een totale periode van follow-up van 22.470 persoonsjaren. De beschikbaarheid van apotheekgegevens die prospectief verzameld zijn voor aanvang van de ziekte, maakt het mogelijk expo- →

sitie aan statines en andere geneesmiddelen te meten zonder dat *recall bias* een rol speelt. Door gebruik te maken van aflevergegevens in plaats van gebruiksgegevens kan een overschatting van het statinegebruik plaatsvinden. Maar door alle niet-chronische statinegebruikers uit te sluiten van dit onderzoek wordt deze kans verkleind. Maligne processen gaan niet gepaard met symptomen die leiden tot een prescriptie van statines. Risicofactoren voor kanker spelen eveneens geen grote rol in het voorschrijven van statines. Ten slotte is een latentietijd van minimaal zes maanden ingebouwd tussen de diagnose van kanker en het relevante statinegebruik. Om deze redenen is het niet waarschijnlijk dat onze resultaten verklaard kunnen worden door *confounding by indication*.

Bij observationeel onderzoek kan nooit volledig worden uitgesloten dat de resultaten verklaard kunnen worden door onbekende *confounders of biases*. In dit onderzoek zijn cases en controles echter gekoppeld op leeftijd, geslacht, geografische regio, periode van follow-up en kalendertijd. De analyse is gecorrigeerd voor diabetes mellitus, en chronisch gebruik van diuretica, ACE remmers, calcium-antagonisten, NSAID's, hormonen en andere lipideverlagende therapieën. Het effect van mogelijke *confounders* als polyposis coli en hypercholesterolemie is onderzocht en niet van significante invloed gebleken. Een verschil in hoeveelheid medische aandacht kan leiden tot *confounding*. Dit is voorkomen door de introductie van een algemene score van comorbiditeit en het aantal ziekenhuisopnamen in het conditionele logistische regressiemodel.

In de PHARMO-database is geen informatie opgenomen met betrekking tot *lifestyle*-variabelen, zoals lichaamsgewicht en rookgedrag. In het huidige onderzoek hebben we getracht het effect van deze variabelen te minimaliseren door de onderzoeksdatabase te beperken tot cardiovasculaire patiënten. Dit betreft een patiëntengroep die strikte leefregels van de behandelaar krijgt teneinde deze *lifestyle*-variabelen te beïnvloeden. Niet alle patiënten zullen deze adviezen in dezelfde mate opvolgen, maar omdat de chronische-ziektescore vergelijkbaar is tussen cases en controles, is er geen reden te veronderstellen dat patiënten uit de controlegroep relatief gezonder door het leven gaan met betrekking tot *lifestyle*-variabelen dan de cases. Voorts zullen toevallige verschillen tussen cases en controles verdund raken, ten gevolge van de omvang van beide groepen.

De gevonden gegevens zijn consistent met andere retrospectieve onderzoeken. Blais e.a. vonden een risicoreductie van 28 % voor gebruikers van statines vergeleken met gebruikers van galzuurbindende harsen (OR 0,72; BI95 0,57-0,92) [4]. Recent is een risicoreductie van 47 % gerapporteerd ten aanzien van colorectale kanker geassocieerd met statinegebruik [5]. In prospectieve trials is geen significant effect van statines op de kankerincidentie gevonden. Deze trials zijn echter ontworpen om cardiovasculaire eindpunten te onderzoeken en niet om de invloed van statines op de incidentie van kanker te bestuderen.

Dit huidige observationele onderzoek toont een substantieel beschermend effect van statines tegen kanker. Experimentele studies naar het exacte onderliggende mechanisme en prospectieve gerandomiseerde onderzoeken zijn nodig om de waarde van statines in kankerpreventie te bepalen ●

VERANTWOORDING

Matthijs R. Graaf, ziekenhuisapotheker in opleiding, Apotheek Academisch Medisch Centrum, Amsterdam.
Annette B. Beiderbeck, onderzoeker, en Antoine C.G. Egberts, ziekenhuisapotheker, Farmaco-epidemiologie & Farmacotherapie, Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences (UIPS), Utrecht.
Dick J. Richel, medisch oncoloog, Academisch Medisch Centrum, Afdeling Medische Oncologie, Amsterdam.
Henk-Jan Guchelaar, ziekenhuisapotheker, Leids Universitair Medisch Centrum, Afdeling klinische farmacie en toxicologie, Leiden.
Dit artikel is gebaseerd op de registratielezing van M.R. Graaf.

LITERATUUR

- 1 Bos JL. Ras oncogenes in human cancer: a review. *Cancer Res.* 1989;49:4682-9.
- 2 Dimitroulakos J, Ye LY, Benzaquen M, et al. Differential sensitivity of various pediatric cancers and squamous cell carcinomas to lovastatin-induced apoptosis: therapeutic implications. *Clin Cancer Res.* 2001;7:158-67.
- 3 Alonso DF, Farina HG, Skilton G, et al. Reduction of mouse mammary tumor formation and metastasis by lovastatin, an inhibitor of the mevalonate pathway of cholesterol synthesis. *Breast Cancer Res Treat.* 1998;50:83-93.
- 4 Blais L, Desgagné A, Leloir J. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors and the risk of cancer. a nested case-control study. *Arch Intern Med.* 2000;160:2363-8.
- 5 Poynter JN, Gruber SB, Higgins PDR, et al. Statins and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2005;352:2184-92.
- 6 College voor zorgverzekeringen. Lipidenverlagende middelen 1995-1999. *GIPeilingen* 2001;16:44-6.
- 7 Visser O, Coebergh JWW, Van Dijk JAAM, et al. Incidence of cancer in the Netherlands 1998. Utrecht; 2002. http://www.ikc.nl/vvik/kankerregistratie/img_kr_cijfersaug02/divers/VIKC-Incidence.pdf.