

Az angiotenzinreceptor-gátlók onkológiai vonatkozásai

Telekes András dr.¹ ■ Kiss István dr.^{2, 3, 4}

¹Bajcsy-Zsilinszky Kórház, Onkológiai Osztály, Budapest

²Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, Geriátriai Tanszéki Csoport, Budapest

³Szent Imre Egyetemi Oktatókórház, Nephrologia-Hypertonia Profil és Aktív Geriátriai Részleg, Budapest

⁴B. Braun Avitum Zrt. Dialízis Hálózat, 1. Sz. Dialízisközpont, Budapest

Az utóbbi időben ellentmondó adatok jelentek meg az angiotenzinreceptor-blokkolók daganatképződést fokozó hatásairól. A szakirodalomban az ellentmondásoknak számos oka lehet, többek között: rosszul tervezett vizsgálat, illetve hibás interpretáció. Tekintettel a kezelt hypertóniás betegek nagy számára, különösen fontos, hogy a magas vérnyomás kezelésére használt gyógyszerek onkológiai biztonságosságának kérdésében tisztán lássunk. Jelen közlemény a rendelkezésre álló adatok áttekintésével igyekszik választ adni a felmerült kérdésekre. Az angiotenzinreceptor-blokkolók daganatellenes hatásának, mai tudásunk szerint, nagyobb az esélye, mint a karcinogenezist fokozó hatásnak. Erre mutatnak azok az onkológiai vizsgálatok, amelyekben az angiotenzinreceptor-blokkoló terápiát kiegészítő kezelésnek javasolják a kemoterápia mellé hasnyálmirigy-, nyelöcső- és gyomordaganatok esetén. *Orv. Hetil.*, 2015, 156(11), 423–430.

Kulcsszavak: angiotenzinreceptor-blokkolók, rákkeltő hatás, tumorellenes hatás

Oncology-related issues of angiotensin-receptor blockers

Recently controversial data emerged regarding the cancer inducing activity of angiotensin-receptor blockers. There may be several reasons which may explain the controversial data published in the scientific literature including wrong trial design or misinterpretation of data. Considering the large number of patients receiving treatment for hypertension, it is essential to have a clear view of the cancer-related safety of these drugs. This paper tries to give an overview on this issue based on data available in the literature. According to our present knowledge, angiotensin-receptor blockers exert more likely anticancer activity rather than carcinogenesis inducing effect. In fact, some oncologic trials point to this direction, because angiotensin-receptor blockers are suggested as co-treatment to chemotherapy in cases of pancreatic, oesophageal and gastric cancers.

Keywords: angiotensin-receptor blockers, carcinogenesis, anticancer activity

Telekes, A., Kiss, I. [Oncology-related issues of angiotensin-receptor blockers]. *Orv. Hetil.*, 2015, 156(11), 423–430.

(Beérkezett: 2015. január 14.; elfogadva: 2015. február 5.)

Rövidítések

ACE = angiotenzinkonvertáló enzim; ARB = angiotenzinreceptor-blokkoló; AT1R = angiotenzin-II-receptor-1; AT2R = angiotenzin-II-receptor-2; NO = nitrogén-monoxid; PSA = prosztataspecifikus antigén; RAAS = renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer; SIR = standardizált incidenciaarány; VEGF = vascularis endothelialis növekedési faktor

A 2008. évi becslések szerint az összes halálozás hozzávetőleg 13,5%-a a hypertóniával hozható összefüggésbe [1], a daganatok vonatkozásában ugyanez az arány

13% volt (7,6 millió halálozás) [2]. Azóta, globálisan nézve, a daganatok okozta halálozás tovább növekedett. A 2012-es adatok szerint a daganatok okozta halálozás már 8,2 millió (14%) az összes halálozáshoz viszonyítva [3]. 2008-ban az új daganatos megbetegedések száma 12,7 millió volt, ez 2012-ben 14,1 millióra emelkedett. Ugyanezen idő alatt a hypertóniával összefüggésbe hozható halálozás csökkent. A fenti adatok tükrében kiemelkedően fontos a daganatincidencia növekedésének okait megtalálni. Különös alapossggal kell eljárni, ha ebben orvosi beavatkozás – mint például valamilyen gyógyszer-

res terápia – is szerepet játszhat. Az utóbbi időben gyakran felvetették, hogy az antihipertenzív szerek fokozhatják a daganatincidenciát. A téma fontossága miatt Magyarországon ezzel a kérdéssel elsők között foglalkoztunk [4]. A 2010. évben a téma ismét előtérbe került, amikor az egyik legújabb vérnyomáscsökkentő gyógyszer-család, az angiotenzinreceptor-blokkolók (ARB-k) vonatkozásában vetették fel újból ezt a kérdést [5]. A magyarországi reflexiók részben eltérő álláspontot képviseltek [6, 7]. Az ARB-k nemcsak a hypertonia kezelésében játszanak jelentős szerepet, hanem más betegségekben is, mint például a diabetes mellitus, szívelégtelenség, krónikus vesebetegség, coronariabetegség. A becslések szerint hozzávetőleg kétszázmillió ember részesül ARB-kezelésben a világon [8]. Ilyen betegszám mellett a daganatképződés 1%-os fokozódása is kétféle, terápia indukálta új daganatot jelentene. Ezért a felvetett potenciális karcinogén hatás nagyon alapos elemzést igényel. Jelen közlemény célja az erre vonatkozó új adatok áttekintése és értékelése.

Renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer

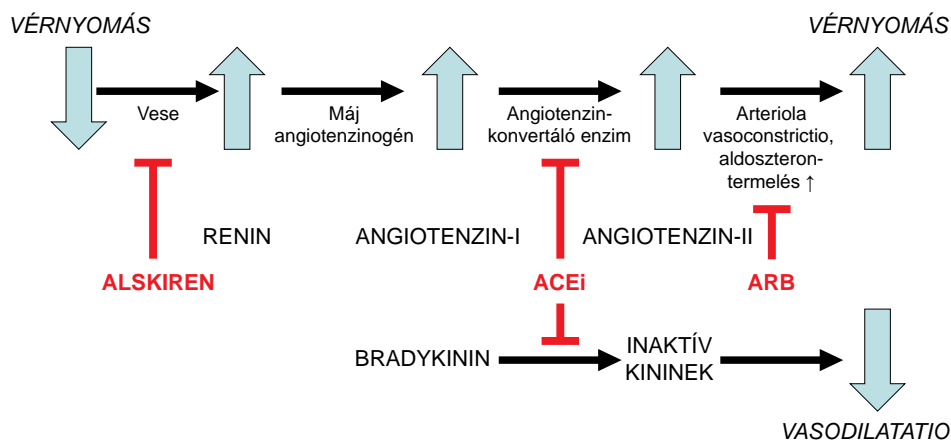
A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (RAAS) a vérnyomást és vízháztartást szabályozó hormonrendszer. A vérnyomáscsökkenés (vagy a nátriumszint-csökkenés) hatására a vese juxtaglomerularis sejtjei renint termelnek, amelynek hatására a májban felszabaduló angiotenzinogénből angiotenzin-I, majd az ACE (angiotenzinkonvertáló enzim) hatására angiotenzin-II keletkezik. A rendszer legfontosabb biológiai hatásait az angiotenzin-II váltja ki, ugyanis az erek szűkítésével és az aldoszterontermelés fokozásával emeli a vérnyomást (1. ábra). Az ACE-gátlók blokkolják az angiotenzin-I átalakulását angiotenzin-II molekulává. Ezáltal megakadályozzák az angiotenzin-II hatását, amely az angiotenzin-II-receptor-1 (AT1R) és angiotenzin-II-receptor-2 (AT2R) receptortípusokhoz történő kötődés által jön létre. Korábban úgy gondolták, hogy az AT1R blokkolása kedvező, mivel megakadályozza a receptor-ligand kötő-

dés eredményeként létrejövő vasoconstrictiót, a NaCl/víz retenciót, a sejtnövekedést és a szimpatikus rendszer aktiválódását. Ezzel szemben az AT2R-gátlást kedvezőtlennek ítélték, mivel ennek hatására a kininrendszer által mediált vasodilatatio és antiproliferatív hatás gátlódik [9]. Ezért kezdték fejleszteni a specifikus AT1R-gátlókat, amelyeket, a fenti megfontolás miatt, kedvezőbbnek ítélték, mint az ACE-gátlást, mivel így az angiotenzin-II pozitív hatása az AT2R-on megmarad. Az angiotenzin-II sejtproliferációra kifejtett hatása miatt már a fejlesztés korai stádiumában felmerült az onkológiai alkalmazás lehetősége is, különösen azt követően, hogy állatkísérletekben pozitív hatást észleltek különféle daganatok esetén. Mára azonban kiderült, hogy az AT2R állandó, túlzott stimulációja ugyancsak kedvezőtlen lehet, mivel mindkét receptortípus szerepet játszik a sejtproliferációban, angiogenezisben és tumorprogresszióban.

A RAAS onkológiai vonatkozásai

Emberben az angiotenzin-II receptornak két jól elkülöníthető altípusa van (AT1R és AT2R). Mindkettő G-protein-coupled receptor, azonban szöveti eloszlásban és a jelátviteli utakban eltérnek egymástól [10]. Az ARB-k magas receptoraffinitást mutatnak az AT1R-hoz, lényegében csak ehhez kötődnek (1. táblázat). Az AT1R elsősorban az erek simaizomzatában, a vesékben, mellékvesékben és az idegrendszerben fordulnak elő [11]. Az AT2R mindössze 30%-ban homológ az AT1R-ral, és elsősorban a magzati szövetekben van jelen. Felnőttekben az összes angiotenzin-II-receptor mindössze 5–10%-a. Egyes adatok arra utalnak, hogy az AT2R antagonistá hatású az AT1R-hoz viszonyítva [12].

A RAAS alapvető szerepet játszik a vascularis homeosztázisban, azonban a tumor angiogenezisben és növekedésben játszott szerepe kevésbé ismert. Japán kutatók *in vivo* egérkísérletben kimutatták, hogy az AT1R szerepet játszik a daganatok érzékelésében és növekedésében [13]. Az adatok nemcsak azt bizonyítják, hogy az AT1a receptor szerepet játszik a tumorangiogenezisben,



1. ábra | A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer szerepe a vérnyomás-szabályozásban

1. táblázat | Az angiotenzinreceptor-blokkolók klinikai farmakológiai tulajdonságai

| | Telmisartan | Losartan | Irbesartan | Candesartan cilexetil | Valsartan | Olmesartan medoxomil | Eprosartan | Azilsartan medoxomil |
|-------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|----------------------|---------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|
| Aktív metabolit | Nincs | EXP-3174 | Nincs | Candesartan | Nincs | Olmesartan | Nincs | Azilsartan |
| Biológiai hasznosulás | 40–60% | ~30% | 60–80% | 15% | 25% | 29% | 13% | ~60% |
| Megoszlási volumen | 500 liter | 12 liter | 15–93 liter | 10 liter | 17 liter | 17 liter | 308 liter | 16 liter |
| Terminális felezési idő | ~24 óra | 6–9 óra | 11–15 óra | 5–9 óra | 6–9 óra | 12–15 óra | 5–9 óra | 11 óra |
| Máj-vese elimináció | 98:2 | 65:35 | 80:20 | 60:40 | 69:31 | 60:40 | ~90:10 | ~55:45 |
| Fehérjekötés | >99,5% | 99,8% | 90–92% | >99% | 94–97% | 99% | 98% | >99% |
| P450 izoenzim aktivitás | Nincs | Magas | Magas | Mérsékelt | Mérsékelt | Nincs | Nincs | ? |
| AT1R:AT2R kötődés | >3000:1 | ~1000:1 | >8500:1 | >10 000:1 | ~20 000:1 | >12 500:1 | 1000:1 | >10 000:1 |
| Hatás az AT1R-on | Szelektív kompetitív antagonist | Szelektív kompetitív antagonist | Speciális kompetitív antagonist | Szelektív kompetitív antagonist | Speciális antagonist | Szelektív kompetitív antagonist | Reverzibilis kompetitív inhibitor | Szelektív kompetitív antagonist |

hanem azt is, hogy hatása van a tumorasszociált macrophagok számára és a vascularis endothelialis növekedési faktor (VEGF) termelésére is. A VEGF kötődése a VEGF-receptorhoz fokozza az erek permeabilitását, ami ödémához, duzzanathoz vezethet. Ez számos betegség/gyulladás patomechanizmusának része, mint például agytumorok, diabetezes retinopathia, stroke, szepszis, rheumatoid arthritis, asthma. A VEGF-hez hasonlóan az angiotenzin-II ugyancsak fokozza a vascularis permeabilitást a prosztaglandinok felszabadulása és a cytoskeletális fehérjék átrendeződése következtében [14]. Éppen ezért érdekes, hogy az ARB candesartan gátolja a VEGF indukálta vascularis hiperpermeabilitást egérmódelben [15]. Az ARB terápiás szerepe felmerül minden olyan esetben, ahol az ödémaképződésben a VEGF szerepet játszik, beleértve bizonyos onkológiai betegségeket is.

Az ARB-k daganatképződést serkentő hipotetikus hatásmechanizmusa azon alapul, hogy az AT1R-gátlás a negatív feed-back miatt fokozza a keringő angiotenzin-II-koncentrációt. Az AT2R folyamatos stimulációja fokozhatja az angiogenezist és tumornövekedést. Tény, hogy egyes daganatok expresszálnak angiotenzin-II-receptort, ami összefüggésbe hozható a kifejezettebb malignitással, proliferációval vagy angiogenezissel. A potenciális onkogén hatásokról azonban elsősorban az AT1R a felelős, mivel az AT2R ezeket antagonizálja [16]. Arra is számos bizonyíték van, hogy a fokozott VEGF- és nitrogén-monoxid- (NO-) képződést kizárólag az AT1R szabályozza [17]. Mindezen teoretikus és állatkísérletes adatok arra utalnak, hogy az ARB-k daganatkeltő hatása, jelen tudásunk szerint, igen valószínűtlen. Mi több, az elméleti és klinikai adatok ismeretében az ARB-k daganatellenes hatása nagyobb valószínűséggel vehető fel, mint a daganatképződés fokozása.

Preklinikai adatok

A preklinikai adatok alapján az ARB-k tumorkeltő hatását nem vetették fel. Az FDA 9 ARB-vel végzett 19, rágcsálókön történő tüdőkarinogénitási vizsgálat adatait

újra ellenőrizte és karcinogén hatást egyik készítmény esetén sem tudott igazolni [18]. Mi több, számos experimentális adat bizonyítja, hogy az angiotenzinreceptor-blokkolók tumornövekedés-gátló hatásúak, és valószínűleg új terápiás lehetőséget jelentenek a daganatok kezelésében. A hatásmechanizmust illetően feltételezik, hogy az AT1R szerepet játszik a daganatok apoptózisában a p53-mutációtól függetlenül, illetve a tumorangiogenezisben [19]. Az angiotenzinreceptor-blokkolók a daganatos betegséget, direkt vagy indirekt módon, több mechanizmussal is gátolhatják. Ezek közé tartozik a sejtproliferáció gátlása [20], a tumorinvázió csökkentése [21], a tumorangiogenezis gátlása [13, 21], a tumorsejtek apoptózisának indukciója [19]. Az angiotenzin-II vesesejteken okozott genetikai sérüléseit az AT1R-blokkád gátolni képes, tehát protektív hatású [22]. Experimentális vizsgálatokban az AT1R-gátlás hatékonyan bizonyult gyomortumorban [23], emlőtumorban [24], pancreastumorban [25], prosztatatumorban [20]. Állatkísérletekben a gemcitabin hatékonyságát szinergisztikusan fokozta az AT1R-blokkoló együttes adása pancreastumor esetében [26]. Az AT1R ellen termelt rekombináns antitest experimentális emlőtumorban hatékonyabbnak bizonyult, mint a hagyományos AT1R-antagonista ARB-k [27]. Éppen ezért, az AT1R új terápiás célpontot jelent az onkológiában [28, 29]. Egy újonnan szintetizált AT1R-antagonista szignifikáns antitumor-aktivitást mutatott *in vivo* prosztatarák-kísérletekben [30]. Az is tisztázódott, hogy az AT1R szabályozni képes a prosztataráksejtekben az androgénreceptort [31]. Állatkísérletek alapján a telmisartan hatékony a prosztatatumor prevenciójában és kezelésében [32]. Ugyancsak a telmisartan humán endometriumdaganat-sejtvonalon növekedésgátlást, a DNS kettős szálú törését és apoptózist okoz [33]. A telmisartan humán tüdőadenocarcinoma-sejtvonalon (A549) tumorelles hatást mutat [34]. A telmisartan együttadása sunitinibbel fokozza a VEGF-blokkadot, növeli a necrosist és csökkenti a neoangiogenezist [35].

Klinikai adatok

Az első vizsgálat, amely felvetette az ARB-k tumorkeltő hatását (CHARM), 2003-ból származik [36], amelynek során több nem cardiovascularis halálozást találtak a candesartancsoportban, mint a placebo-kontroll csoportban. Az alcsoport-analízis viszont a daganatos eredetű halálozások számában szignifikáns eltérést észlelt. A 2008-ban közzétett ONTARGET vizsgálatban vascularis eseménnyel vagy diabeteskockázattal rendelkező betegeket vizsgáltak, telmisartannal és ramiprillel kezelve. A kombinált kezelésben részesülő csoportban magasabb volt az új daganatos betegek száma, mint a ramiprilcsoportban.

Egy metaanalízis [5] a 2009. év előtti azon közleményeket tárgyalta, amelyekben legalább az egyik vizsgálati ágon a betegek ARB-kezelésben részesültek és az új daganatos betegségek kialakulását és a daganatos halálozást egyaránt elemezték. Az előbbire öt vizsgálat 61 500 betegének adataiból, az utóbbira nyolc vizsgálat 93 515 betegének adataiból következtettek. Az új daganatok kialakulása a kontrollhoz képest növekedett. Ez még akkor is igaz volt, ha csak azokat a vizsgálatokat analizálták, amelyek esetén a daganatképződés értékelése a vizsgálat előre meghatározott végpontja volt. A fokozott daganatképződésért a megnövekedett tüdődaganatok száma volt felelős, ugyanakkor a daganatos halálozások száma nem nőtt. Ezen vélt vagy valós ellentmondás miatt a vizsgálatot utólag alaposan elemezték és kiderült, hogy a szignifikáns eredményért elsősorban a már korábban említett ONTARGET vizsgálat volt felelős. A 2011-ben publikált metaanalízisek nem igazolták a daganatképződés fokozódását. Az egyik tanulmányban 70 randomizált vizsgálat 324 168 betegét elemezték a vérnyomáscsökkentők és a daganatképződés vonatkozásában. Az elemzés egyik antihipertenzív szer esetén sem igazolt fokozott tumorképződést (ARB: 2,04%; OR 1,01, 95% CI 0,93–1,09; kalciumcsatorna-blokkolók: 2,11%; OR 1,05, 95% CI 0,96–1,13; ACEi: 2,03%; OR 1,00, 95% CI 0,92–1,09; diuretikumok: 2,02%; OR 1,00, 95% CI 0,90–1,11; béta-blokkolók: 1,97%; OR 0,97, 95% CI 0,88–1,07), a placebohoz hasonlítva (2,02%) [37]. Más vizsgálatban öt ARB-vel (candesartan, irbesartan, losartan, telmisartan és valsartan) végzett 15 klinikai vizsgálat adatait elemezték összesen 138 769 beteg részvételével, 23–60 hónap követési idővel [38] és megállapították, hogy az ARB-k nem fokozták a daganatképződés incidenciáját. Egy dán kohorszvizsgálatban [39] új ARB és ACE-gátló terápiát 1998–2006 között kezdő, 35 éves vagy annál idősebb betegek adatait elemezték a daganatképződés vonatkozásában. A 107 466, ARB-terápiában részesülő beteg esetén 3954 daganatképződést detektáltak összesen 312 753 betegév követési idő alatt. A kontrollként alkalmazott ACE-gátló csoportban 209 692, terápiában részesülő között 6214 daganat kialakulását észlelték összesen 435 207 betegév követési idő alatt. A két csoport között nem volt különbség. Az ARB nem

különbözött a kontrollcsoporttól akkor sem, ha a terápia időtartamát analizálták. A különböző daganatok alcsoport-analízise, egy kivétellel, nem mutatott különbséget, beleértve a tüdődaganatot is. A férfi genitális szervek esetén az RR 1,15, a 95% CI 1,02–1,28 volt. Mivel 15 daganataltípust analizáltak, a véletlenszerű pozitív eredmény statisztikailag elképzelhető, már csak azért is, mert az összes daganathalálozás kockázatát az ARB-k csökkentették (RR 0,77; 95% CI 0,72–0,82). Vesetranszplantált betegek esetén vizsgálták az ACE-gátló/ARB kezelések hatását a légzőszervi daganatokra [40]. A vizsgálatban 24 090 beteg adatait elemezték, akik közül 9079 (38%) részesült ACE-gátló/ARB kezelésben. A standardizált incidenciarány (SIR) a tüdő/intrathoracalis tumorok vonatkozásában szignifikánsan magasabb volt az ACE-gátló/ARB csoportban. A további analízis azt mutatta, hogy az ACE-gátló/ARB kezelés nem jelentett kockázatot a nemdohányzók esetén. Ezzel szemben a dohányosokban a SIR 2,77 volt az ACE-gátló/ARB kezelésben nem részesülők és 7,10 az ACE-gátló/ARB kezelést kapók között. Ezen adatok alapján az ACE-gátló/ARB kezelés fokozhatja a dohányzás eleve meglévő karcinogén hatását immunuszupprimált betegek esetén.

A még újabb vizsgálatok eredményei is többnyire negatívak. A coronariabetegségben és hypertóniában szenvedő betegeket vizsgálva a daganatképződés és a daganatos eredetű halálozás szempontjából a 4,2 év medián követési idő alatt összegyűlt adatok nem igazolták, hogy az ARB candesartan fokozta volna a daganatképződést vagy daganatos eredetű halálozást a kontroll- (ACE-gátlót is tartalmazó) csoporthoz képest [41]. Ezzel szemben, az előrehaladott életkor, illetve a férfi nem független és szignifikáns módon korrelált a daganatképződéssel.

A Tajvani Nemzeti Egészségbiztosító adatbázisában 109 002, hypertóniával újonnan diagnosztizált beteget találtak 1998–2006 között (40 124 beteg ARB-kezelésben részesült). A vizsgálat végpontja bármilyen daganat keletkezése volt a 2007. év végéig bezárólag. Az ARB-kezelésben részesülők között szignifikánsan kevesebb volt a kialakult daganatok száma, mint a kontrollcsoportban. Az ARB-kezelés a daganatkeletkezés csökkenésének független faktora volt [42]. Az ARB-kezelésben részesülő 2-es típusú diabeteses, hypertóniás betegek adatainak elemzését illesztett (matched pair) kontrollcsoporttal végezték. Összességében az ARB-kezelés hatása a daganatképződésre nem volt kimutatható. Az alcsoport-analízis szerint a losartan csökkentette a daganatképződés kockázatát, míg a candesartan, illetve telmisartan valószínűleg növelte [43]. A legújabb tajvani adatbázis-elemzés csökkent daganatképződési kockázatot állapított meg az ACE-gátló/ARB terápiában részesülők között a kontrollcsoporthoz képest [44]. A kohorszvizsgálatban esszenciális hypertónia miatt kezelt 297 688 beteg adatait analizálták. A vizsgálat szerint a rendszeres ACE-gátló/ARB használat nem hogy nem fokozza a daganatképződés kockázatát, hanem egyenesen protektív

hatású ebben a vonatkozásban. Angliai háziorvosok adatbázisának feldolgozásával vizsgálták a négy leggyakoribb daganat (tüdő, vastagbél/végbél, prosztatata, emlő) kialakulása és az ARB-kezelés közötti összefüggést [45]. Az ARB-terápia hatását a diuretikumokhoz és béta-blokkolókhöz viszonyították. Az ARB-terápia nem járt együtt a tumorképződés fokozott kockázatával összességében és külön-külön az egyes daganatok vonatkozásában sem. Ezzel szemben az ACE-gátló és a kalciumantagonista-kezelés fokozott tüdő-tumor-képződéssel járt.

Glomerulonephritisben szenvedő betegek adatait feldolgozó vizsgálatban a RAAS gátlásának hatását vizsgálták a daganatincidencia és daganatos halálozás vonatkozásában. Nem volt különbség az ACE-gátlót, ARB-t vagy a kettő kombinációját használók és a kontrollcsoport között a tumorincidencia vonatkozásában [46], a daganatos eredetű halálozás vonatkozásában pedig a RAAS-gátlók protektív hatást mutattak. Nem izominfiltratív hólyagtumorokban a renin-angiotenzin rendszer gátlásának prognosztikai hatását vizsgálva [47] a szerzők szerint a RAAS-gátlás potenciális terápiás lehetőség a nem izominfiltratív hólyagtumorok relapsusának csökkentésére.

Egy friss, nagy esetszámú amerikai vizsgálat ugyancsak negatív eredménnyel végződött. Az ARB-kezelés és a tüdő-tumor kialakulásának összefüggését vizsgálva [48] az ARB-kezelésben részesülő 78 075 betegnél 346 (0,44%) esetben észleltek tüdő-daganatot. Ugyanakkor a tüdő-daganat incidenciája az 1 151 826 kontroll esetén 6577 (0,57%) volt (HR 0,74; 95% CI 0,67–0,83; $p < 0,0001$), ami arra utal, hogy az ARB-kezelés csökkenti a tüdő-tumorok számát. A különböző ARB-k hatása között nem volt különbség. Ugyanez a munkacsoport a prosztatacarcinoma vonatkozásában azt találta, hogy a daganat kockázata az ARB-csoportban 506 (1,5%), illetve a kontrollcsoportban 8269 (1,6%) volt [49]. A súlyozott HR az ARB vonatkozásában 0,91; 95% CI 0,84–0,99; $p = 0,049$. A kialakult daganatok Gleason-score-eloszlásában nem volt különbség. A szerzők szerint az ARB-kezelés kismértékű, de szignifikáns protektív hatású a prosztata-tumor kialakulása szempontjából.

Négy daganattípusban (emlő $n = 4019$, colorectalis $n = 3967$, tüdő $n = 4241$, prosztatata $n = 3355$) vizsgálták az antihipertenzív terápia (ACE-gátló/ARB, béta-blokkoló, kalciumantagonista, thiazid diuretikum) hatását a daganatos betegek túlélésére [50]. Az emlőtumor és tüdő-tumor esetén az ACE-gátló/ARB kezelés rontotta a túlélést, colorectalis daganatokban és prosztatacarcinomában nem befolyásolta azt. (Retrospektív, teljes túlélést vizsgáltak, társbetegség-analízis nélkül, ami bizonyos következtetéseket bizonytalanná tesz.) Az emlőtumorok recidívájára vonatkozóan [51] az ARB-kezelés nem befolyásolta a relapsusrátát. Protektív vagy relapsust fokozó hatás a béta-blokkolók és az ACE-gátlók esetén sem igazolódott. Az ACE-gátló/ARB kezelés hatását vizsgálva a colorectalis daganatok kockázata szempontjából [52] kiderült, hogy a tartós, nagy dóziszú kezelések a co-

lorectalis daganatok incidenciájának csökkenését eredményezhetik. A két RAS-gátló kombinált alkalmazásának kedvező hatása kimutatható volt mind a mortalitásra, mind pedig a túlélésre [53]. Más vizsgálatban nem találtak evidenciát arra vonatkozóan, hogy az ARB- vagy ACE-gátló kezelés fokozná a daganatspecifikus mortalitást emlő-, colorectalis vagy prosztata-tumor esetén [54].

A daganatos betegségek progressziójára, a metasztázisképződésre és a mortalitásra gyakorolt RAAS-gátló hatás vizsgálata során azt találták, hogy a teljes túlélés fokozódott az ACE-gátló/ARB kezeléskor előrehaladott hasnyálmirigy-rák és nem kissejtes tüdő-tumor esetén [55]. A progressziómentes túlélés fokozódott pancreas-tumorban és vesedaganatban. Az ACE-gátló/ARB kezelés protektív hatásának bizonyult kiújuló emlődaganat esetén, colorectalis daganatok távoli áttéte esetén és a prosztataspecifikus antigén (PSA) emelkedése vonatkozásában. Az ACE-gátló kezelés rontotta a teljes és progressziómentes túlélést myelomában.

Az ARB-k potenciális terápiás alkalmazását mutatja egy japánban végzett vizsgálat [56]. 155 hasnyálmirigy-daganatos beteg adatait dolgozták fel, akik gemcitabin-kezelésben részesültek. Az ACE-gátló/ARB kezelt betegek teljes túlélése szignifikánsan hosszabb volt, mint amit a nem ACE-gátló/ARB antihipertenzív kezelésben részesülők esetén észleltek. Multivariáns analízis szerint az ACE-gátló/ARB kezelés a teljes túlélés független faktora volt, de nem bizonyult független faktornak a progressziómentes túlélés szempontjából.

Egy másik retrospektív vizsgálatban 63 előrehaladott állapotú gyomortumoros beteg adatait dolgozták fel, akik platinabázisú kemoterápiában részesültek [57]. Az ACEI/ARB kezelt betegek ($n = 30$) teljes túlélése szignifikánsan hosszabb volt, mint amit a nem ACE-gátló/ARB antihipertenzív kezelésben részesülők ($n = 33$) esetén észleltek (13,9 hónap *vs.* 8,2 hónap, $p = 0,0095$). Multivariáns analízis szerint az ACE-gátló/ARB kezelés a teljes túlélés független faktora volt ($p = 0,039$), de nem bizonyult független faktornak a progressziómentes túlélés szempontjából.

Egy 2013-as tanulmányban a RAS-blokád hatását vizsgálták nyelőcső-daganatos betegek esetén ($n = 141$). A squamosus carcinomában szenvedő betegeknél, akiknél műtétet terveztek, a teljes túlélésben, illetve a műtétkor észlelt patológiai tumorstádiumban az ACE-gátló/ARB kezelés szignifikáns előnyt jelentett [58].

Az ARB-k a kemoterápia hatását azáltal növelhetik, hogy fokozzák a daganat vascularis perfúzióját és így a tumorhoz eljutó gyógyszer mennyiségét [59].

Következtetések

Némely ARB esetén felvetették a daganatképződés fokozásának lehetőségét, míg mások esetén erre vonatkozó adat nem merült fel. Az ARB gyógyszer-család tagjainak klinikai farmakológiai tulajdonságai heterogének (1. tábl-

2. táblázat | Az angiotenzinreceptor-blokkolók törzskönyvezett indikációi

| INDIKÁCIÓ | Telmisartan | Losartan | Irbesartan | Candesartan | Valsartan | Olmesartan | Eposartan | Azilsartan |
|---|-------------|----------|------------|-------------|-----------|------------|-----------|------------|
| Hypertonia | X | X | X | X | X | X | X | X |
| 2TDM-nephropathia | | X | X | | | | | |
| Stroke-prevenció | X | X | | | | | | |
| Post-MI | | | | | X | | | |
| Szívelégtelenség | | X | | | X | | | |
| CV-prevenció | X | | | | | | | |
| – Nagy CV-rizikó | | | | | | | | |
| – Atherothromboticus CV-betegség (CAD, PAD, Stroke) | | | | | | | | |

lázat) és törzskönyvezett indikációi eltérőek (2. táblázat) [60].

Ezek azonban nem magyarázzák meg az egyes készítmények vonatkozásában sporadikusan észlelt daganatképződést fokozó hatást, hiszen az ARB-k hatásmechanizmusa lényegében azonos. A RAAS rendszer gátlása, jelen tudásunk szerint, nem magyarázza az esetleges onkogén hatást. Már az a tény, hogy az ARB-ket törzskönyvezték, igazolja, hogy a preklinikai vizsgálatok során karcinogén hatást nem mutattak. Az ARB-k a klinikai vizsgálatok során biztonságosnak és hatékonyan bizonyultak a hipertonia kezelésében. A daganatincidencia fokozódása sporadikus módon előfordult némely klinikai vizsgálat során, de koherens adatok nincsenek. A vizsgálatok döntő többsége az ARB-k daganatfokozó hatását nem igazolta. Mi több, a legnagyobb esetszámú vizsgálatok negatív eredményt adtak. A tumortípusok, amelyek gyakorisága a különféle vizsgálatokban fokozódott, eltérőek, tehát trend sem mondható ki, az összes vizsgálatot figyelembe véve. Ugyanazon daganattípus esetén (például tüdő) protektív hatást és tumorképződés-fokozó hatást, semleges hatást egyaránt leírtak. Az ellentmondásoknak több oka lehet. Egyrészt számos vizsgálat együtt vizsgálja az ACE-gátló/ARB terápiákat, jóllehet, a kettő hatásmechanizmusa eltér egymástól. Az angol háziiorvosok már idézett adatai szerint például az ARB-k nem befolyásolták a tumorképződés kockázatát, az ACE-gátlók és kalciumantagonisták viszont fokozták azt [45]. A vizsgálatok kimenetelének eltérő jelentése hibaforrás lehet az összevont analízisek során, ráadásul nem minden adat nyilvánosan elérhető, ami az ismételt analízishez szükséges lenne, így ez is felelős lehet az ellentmondásokért. Három metaanalízis ezt a feltételezést a gyakorlatban is megerősítette [61]. Fontos az is, hogy a nem szignifikáns eltéréseket nem lehet tumorincidencia-növelő hatásként értékelni. Másrészt gyűlnek az adatok, hogy az ARB-k esetleg szerepet játszhatnak a daganatellenes terápiában. Az FDA 2011-ben kiadott állásfoglalása szerint az ARB-k nem fokozzák a daganatképződés kockázatát [62], ezt a tényt az azóta közölt klinikai adatok nem cáfolták meg, mi több, a preklinikai vizsgálatok és egyre több klinikai tanulmány még a daganatellenes hatás lehetőségét is felvetik. Jelen adatok ismeretében nincs

indok az ARB-kezelések terápiás gyakorlatának módosítására, mivel annak az esélye nagyobb, hogy a tumorelles terápia hatását fokozzák, mint annak, hogy maguk karcinogén hatásúak lennének.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: Mindkét szerző saját szakterületének részét írta, áttekintette és kritikusan értékelte. A cikk végleges változatát elolvasták és jóváhagyták.

Érdekeltségek: A szerzőknek a kéziratban foglaltak vonatkozásában nincsenek érdekeltségeik.

Irodalom

- [1] Lawes, C. M., Vander Hoorn, S., Rodgers, A.: Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet*, 2008, 371(9623), 1513–1518.
- [2] Globocan 2008. Cancer incidence and mortality worldwide. WHO, International Agency for Research on Cancer. <http://www.iarc.fr/en/media-centre/iarcnews/2010/globocan2008.php>
- [3] Globocan 2012. Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. WHO, International Agency for Research on Cancer. <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>
- [4] Kiss, I., Telekes, A.: Cancer and hypertension. In: Farsang, Cs. (ed.): *Textbook of hypertension*. [Daganatos betegségek és hipertonia. In: Farsang, Cs. (szerk.): *A hipertonia kézikönyve*.] Medintor Kiadó, Budapest, 2002. [Hungarian]
- [5] Sipahi, I., Debanne, S. M., Rowland, D. Y., et al.: Angiotensin-receptor blockade and risk of cancer: meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Oncol.*, 2010, 11(7), 627–636.
- [6] Farsang, Cs.: On the safety of angiotensinreceptor blockers – A new attack on this drug class. [Az angiotenzinreceptor-blokkolók biztonságosságáról. Újabb támadás e gyógyszercsoport ellen.] *Lege Artis Med.*, 2010, 20(8), 473–477. [Hungarian]
- [7] Dézsi, Cs. A.: In the mirror of clinical studies: Angiotensin II receptor blockers and risk of cancer. [A klinikai vizsgálatok tükrében: Az angiotensin-II-receptor-blokkolók és a rák kockázata.] *Háziiorvosi Továbbképző Szemle*, 2013, 18(8), 521–526. [Hungarian]
- [8] Volpe, M., Azizi, M., Danser, A. H., et al.: Twisting arms to angiotensin receptor blockers/antagonists: the turn of cancer. *Eur. Heart J.*, 2011, 32(1), 19–22.
- [9] George, A. J., Thomas, W. G., Hannan, R. D.: The renin-angiotensin system and cancer: old dog, new tricks. *Nat. Rev. Cancer*, 2010, 10(11), 745–759.

- [10] *Deshayes, F., Nabmias, C.*: Angiotensin receptors: a new role in cancer? *Trends Endocrinol. Metab.*, 2005, 16(7), 293–299.
- [11] *Chung, O., Csikós, T., Unger, T.*: Angiotensin II receptor pharmacology and AT1-receptor blockers. *J. Hum. Hypertens.*, 1999, 13(Suppl. 1), S11–S20.
- [12] *Chung, O., Kübl, H., Stoll, M., et al.*: Physiological and pharmacological implications of AT1 versus AT2 receptors. *Kidney Int.* 1998, 67(Suppl.), S95–S99.
- [13] *Egami, K., Murohara, T., Shimada, T., et al.*: Role of host angiotensin II type 1 receptor in tumor angiogenesis and growth. *J. Clin. Invest.*, 2003, 112(1), 67–75.
- [14] *Suzuki, Y., Ruiz-Ortega, M., Lorenzo, O., et al.*: Inflammation and angiotensin II. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 2003, 35(6), 881–900.
- [15] *Sano, H., Hosokawa, K., Kidoya, H., et al.*: Negative regulation of VEGF-induced vascular leakage by blockade of angiotensin II type 1 receptor. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2006, 26(12), 2673–2680.
- [16] *Ager, E. I., Neo, J., Cristophi, C.*: The renin-angiotensin system and malignancy. *Carcinogenesis*, 2008, 29(9), 1675–1684.
- [17] *Silvestre, J. S., Tamarat, R., Senbonmatsu, T., et al.*: Antiangiogenic effect of angiotensin II type 2 receptor in ischemia-induced angiogenesis in mice hindlimb. *Circ. Res.*, 2002, 90(10), 1072–1079.
- [18] *Link, W. T., De Felice, A.*: An FDA overview of rodent carcinogenicity studies of angiotensin II AT-1 receptor blockers: Pulmonary adenomas and carcinomas. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 2014, 70(2), 555–563.
- [19] *Gong, Q., Davis, M., Chipitsyna, G., et al.*: Blocking angiotensin II type 1 receptor triggers apoptotic cell death in human pancreatic cancer cells. *Pancreas*, 2010, 39(5), 581–594.
- [20] *Uemura, H., Ishiguro, H., Nagashima, Y., et al.*: Antiproliferative activity of angiotensin II receptor blocker through cross-talk between stromal and epithelial prostate cancer cells. *Mol. Cancer Ther.*, 2005, 4(11), 1699–1709.
- [21] *Suganuma, T., Ino, K., Shibata, K., et al.*: Functional expression of the angiotensin II type 1 receptor in human ovarian carcinoma cells and its blockade therapy resulting in suppression of tumor invasion, angiogenesis and peritoneal dissemination. *Clin. Cancer Res.*, 2005, 11(7), 2686–2694.
- [22] *Schupp, N., Schmid, U., Rutkowski, P., et al.*: Angiotensin II-induced genomic damage in renal cells can be prevented by angiotensin II type 1 receptor blockade or radical scavenging. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, 2007, 292(5), F1427–F1434.
- [23] *Kinoshita, J., Fushida, S., Harada, S., et al.*: Local angiotensin II-generation in human gastric cancer: correlation with tumor progression through the activation of ERK1/2, NF-kappaB and surviving. *Int. J. Oncol.*, 2009, 34(6), 1573–1582.
- [24] *Herr, D., Rodewald, M., Fraser, H. M., et al.*: Potential role of Renin-Angiotensin-system for tumor angiogenesis in receptor negative breast cancer. *Gynecol. Oncol.*, 2008, 109(3), 418–425.
- [25] *Arafat, H. A., Gong, Q., Chipitsyna, G., et al.*: Antihypertensives as novel antineoplastics: angiotensin-I-converting enzyme inhibitors and angiotensin II type 1 receptor blockers in pancreatic ductal adenocarcinoma. *J. Am. Coll. Surg.*, 2007, 204(5), 996–1005.
- [26] *Noguchi, R., Yoshiji, H., Ikenaka, Y., et al.*: Synergistic inhibitory effect of gemcitabine and angiotensin type-1 receptor blocker, losartan, on murine pancreatic tumor growth via anti-angiogenic activities. *Oncol. Rep.*, 2009, 22(2), 355–360.
- [27] *Redondo-Müller, M. A., Stevanovic-Walker, M., Barker, S., et al.*: Anti-cancer actions of recombinant antibody (R6313/G2) against the angiotensin II AT1 receptor. *Endocr. Relat. Cancer*, 2008, 15(1), 277–288.
- [28] *Uemura, H., Ishiguro, H., Kubota, Y.*: Angiotensin II receptor blocker: possibility of antitumor agent for prostate cancer. *Mini Rev. Med. Chem.*, 2006, 6(7), 835–844.
- [29] *Ino, K., Shibata, K., Kajiyama, H., et al.*: Manipulating the angiotensin system – new approaches to the treatment of solid tumors. *Expert Opin. Biol. Ther.*, 2006, 6(3), 243–255.
- [30] *Da, Y. J., Yuan, W. D., Zhu, L. F., et al.*: Synthesis, anti-hypertensive effect of a novel angiotensin II AT₁ receptor antagonist and its anti-tumor activity in prostate cancer. *Arzneimittelforschung*, 2012, 62(12), 637–643.
- [31] *Takahashi, S., Uemura, H., Seeni, A., et al.*: Therapeutic targeting of angiotensin II receptor type 1 to regulate androgen receptor in prostate cancer. *Prostate*, 2012, 72(14), 1559–1572.
- [32] *Funao, K., Matsuyama, M., Kawabito, Y., et al.*: Telmisartan is a potent target for prevention and treatment in human prostate cancer. *Oncol. Rep.*, 2008, 20(2), 295–300.
- [33] *Koyama, N., Nishida, Y., Ishii, T., et al.*: Telmisartan induces growth inhibition, DNA double-strand breaks and apoptosis in human endometrial cancer cells. *PLoS ONE*, 2014, 9(3), e93050.
- [34] *Li, J., Chen, L., Yu, P., et al.*: Telmisartan exerts anti-tumor effects by activating peroxisome proliferator-activated receptor-γ in human lung adenocarcinoma A549 cells. *Molecules*, 2014, 19(3), 2862–2876.
- [35] *Verhoest, G., Dolley-Hitze, T., Jouan, F., et al.*: Sunitinib combined with angiotensin-2 type-1 receptor antagonists induces more necrosis: a murine xenograft model of renal cell carcinoma. *BioMed Res. Int.*, 2014, 2014, 901371.
- [36] *Pfeffer, M. A., Swedberg, K., Granger, C. B., et al.*: Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet*, 2003, 362(9386), 759–766.
- [37] *Bangalore, S., Kumar, S., Kjeldsen, S. E., et al.*: Antihypertensive drugs and risk of cancer: network meta analyses and trial sequential analyses of 324,168 participants from randomized trials. *Lancet Oncol.*, 2011, 12(1), 65–82.
- [38] *ARB Trialists Collaboration*: Effects of telmisartan, irbesartan, valsartan, candesartan, and losartan on cancers in 15 trials enrolling 138,769 individuals. *J. Hypertens.*, 2011, 29(4), 623–635.
- [39] *Pasternak, B., Svanström, H., Callréus, T., et al.*: Use of angiotensin receptor blockers and the risk of cancer. *Circulation*, 2011, 123(16), 1729–1736.
- [40] *Opelz, G., Döhler, B.*: Treatment of kidney transplant recipients with ACEi/ARB and risk of respiratory tract cancer: a collaborative transplant study report. *Am. J. Transplant.*, 2011, 11(11), 2483–2489.
- [41] *Sugiura, R., Ogawa, H., Oka, T., et al.*: Candesartan-based therapy and risk of cancer in patients with systemic hypertension (Heart Institute of Japan Candesartan Randomized Trial for Evaluation in Coronary Artery Disease [HIJ-CREATE] sub-study). *Am. J. Cardiol.*, 2012, 109(4), 576–580.
- [42] *Huang, C. C., Chan, W. L., Chen, Y. C., et al.*: Angiotensin II receptor blockers and risk of cancer in patients with systemic hypertension. *Am. J. Cardiol.*, 2011, 107(7), 1028–1033.
- [43] *Chang, C. H., Lin, J. W., Wu, L. C., et al.*: Angiotensin receptor blockade and risk of cancer in type 2 diabetes mellitus: a nationwide case-control study. *J. Clin. Oncol.*, 2011, 29(22), 3001–3007.
- [44] *Chiang, Y. Y., Chen, K. B., Tsai, T. H., et al.*: Lowered cancer risk with ACE inhibitors/ARBs: a population-based cohort study. *J. Clin. Hypertens (Greenwich)*, 2014, 16(1), 27–33.
- [45] *Azoulay, L., Assimes, T. L., Yin, H., et al.*: Long-term use of angiotensin receptor blockers and the risk of cancer. *PLoS ONE* 2012, 7(12), e50893.
- [46] *Chin, H. J., Oh, S. W., Goo, H. S., et al.*: Members of the PREMIER Group: Effect of RAAS inhibition on the incidence of cancer and cancer mortality in patients with glomerulonephritis. *J. Korean Med. Sci.*, 2011, 26(1), 59–66.
- [47] *Yuge, K., Miyajima, A., Tanaka, N., et al.*: Prognostic value of renin-angiotensin system blockade in non-muscle-invasive bladder cancer. *Ann. Surg. Oncol.*, 2012, 19(12), 3987–3993.

- [48] Rao, G. A., Mann, J. R., Shoaibi, A., et al.: Angiotensin receptor blockers: are they related to lung cancer? *J. Hypertens.*, 2013, 31(8), 1669–1675.
- [49] Rao, G. A., Mann, J. R., Bottai, M., et al.: Angiotensin receptor blockers and risk of prostate cancer among United States veterans. *J. Clin. Pharmacol.*, 2013, 53(7), 773–778.
- [50] Holmes, S., Griffith, E. J., Musto, G., et al.: Antihypertensive medications and survival in patients with cancer: a population-based retrospective cohort study. *Cancer Epidemiol.*, 2013, 37(6), 881–885.
- [51] Sorensen, G. V., Ganz, P. A., Cole, S. W., et al.: Use of β -blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers, and risk of breast cancer recurrence: a Danish nationwide prospective cohort study. *J. Clin. Oncol.*, 2013, 31(18), 2265–2272.
- [52] Makar, G. A., Holmes, J. H., Yang, Y. X.: Angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy and colorectal cancer risk. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2014, 106(2), djt374.
- [53] Engineer, D. R., Burney, B. O., Hayes, T. G., et al.: Exposure to ACEI/ARB and β -blockers is associated with improved survival and decreased tumor progression and hospitalizations in patients with advanced colon cancer. *Transl. Oncol.*, 2013, 6(5), 539–545.
- [54] Cardwell, C. R., Mc Menamin, Ú. C., Hicks, B. M., et al.: Drugs affecting the renin-angiotensin system and survival from cancer: a population based study of breast, colorectal and prostate cancer patient cohorts. *BMC Med.*, 2014, 12, 28. <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/12/28>.
- [55] Mc Menamin, Ú. C., Murray, L. J., Cantwell, M. M., et al.: Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in cancer progression and survival: a systematic review. *Cancer Causes Control*, 2012, 23(2), 221–230.
- [56] Nakai, Y., Isayama, H., Ijichi, H., et al.: Inhibition of renin-angiotensin system affects prognosis of advanced pancreatic cancer receiving gemcitabine. *Br. J. Cancer*, 2010, 103(11), 1644–1648.
- [57] Kim, S. T., Park, K. H., Oh, S. C., et al.: How does inhibition of the renin-angiotensin system affect the prognosis of advanced gastric cancer patients receiving platinum-based chemotherapy? *Oncology*, 2012, 83(6), 354–360.
- [58] Chen, Y. H., Huang, C. H., Lu, H. I., et al.: Prognostic impact of renin-angiotensin system blockade in esophageal squamous cell carcinoma. *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.*, 2014 Jun 24. pii: 1470320314535275. [Epub ahead of print]
- [59] Chauhan, V. P., Martin, J. D., Liu, H., et al.: Angiotensin inhibition enhances drug delivery and potentiates chemotherapy by decompressing tumour blood vessels. *Nat. Commun.*, 2013, 4, 2516. www.nature.com/naturecommunications
- [60] Meradith, P.: Comparative ARB pharmacology. *Br. J. Cardiol.*, 2010, 17(Suppl. 2), S3–S5.
- [61] Egan, G., Lee, J., Minhas, R., et al.: Does outcome reporting bias “cause” cancer? Risks associated with hidden data on angiotensin receptor blockers. *Can. J. Hosp. Pharm.*, 2012, 65(5), 387–393.
- [62] FDA Drug Safety Communication: No increase in risk of cancer with certain blood pressure drugs – angiotensin receptor blockers (ARBs). www.fda.gov/Drugs/DrugsSafety/ucm257516.htm.

(Telekes András dr.,
Budapest, Maglódi út 89–91., 1106
e-mail: andras.telekes@bajcsy.hu)

Tisztelt Szerzőink, Olvasóink!

Az Orvosi Hetilapban megjelenő/megjelent közlemények elérhetőségére több lehetőség kínálkozik.

Rendelhető különnyomat, melynek áráról bővebben a www.akkrt.hu honlapon (Folyóirat Szerzőknek, Különnyomat menüpont alatt) vagy Szerkesztőségünkben tájékozódhatnak.

A közlemények megvásárolhatók pdf-formátumban is, illetve igényelhető Optional Open Article (www.openart.com).

Adott díj ellenében az online közlemények bárki számára hozzáférhetők honlapunkon (a közlemények külön linket kapnak, így más oldalról is linkelhetővé válnak).

Bővebb információ a hirdetes@akkrt.hu címen vagy különnyomat rendelése esetén a Szerkesztőségtől kérhető.