

Komentarz dotyczący metaanalizy oceniającej wpływ sartanów na ryzyko rozwoju nowotworów (Sipahi I. i wsp. Angiotensin-receptor blockade and risk of cancer: meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Oncol.* 2010; 1: 627–636) — wywiad z profesorem Andrzejem Tykarskim i profesorem Krzysztofem J. Filipiakiem

Niedawno w internetowym wydaniu „Lancet Oncology” ukazała się metaanaliza dotycząca ryzyka wystąpienia nowotworu u pacjentów stosujących leki z grupy sartanów. Czy mogliby Panowie Profesorowie skomentować te wyniki?

Prof. Andrzej Tykarski (AT): Metaanaliza Sipahi i wsp. sugeruje, że stosowanie sartanów wiąże się z podwyższonym ryzykiem wystąpienia nowotworów, choć nie zwiększa ryzyka zgonu z powodu nowotworu. Relatywnie wyższe ryzyko nowotworu wiązało się ze stosowaniem tak zwanej podwójnej blokady układu renina–angiotensyna, czyli jednoczesnego stosowania inhibitora ACE i sartanu. Wśród nowotworów narządowych zwiększone ryzyko dotyczyło jedynie raka płuc. Z uwagą śledzimy dyskusję, jaka się toczy w środowisku naukowym w związku z tymi kontrowersyjnymi wynikami. Jak dotychczas dominują głosy krytyczne, podkreślające słabości tej metaanalizy, która nie może być traktowana jako niepodważalny dowód, że sartany wywołują nowotwory.

Jakie są zastrzeżenia wobec metaanalizy Sipahi i wsp.?

Prof. Krzysztof J. Filipiak (KJF): Przede wszystkim jej słabością jest fakt, że podstawą tej metaanalizy jest zaledwie 5 spośród ponad 2 tysięcy badań dotyczących sartanów. Zawsze można mniej lub bardziej racjonalnie uzasadnić wybór określonych badań — na przykład brakiem danych dotyczących występowania nowotworów w niektórych z nich, ale tak drastyczne ograniczenie wybranych badań musi budzić zastrzeżenia. Co więcej, autorzy nie mieli dostępu do danych źródłowych i musieli się oprzeć na wynikach zbiorczych, co uniemożliwiło wzięcie pod uwagę wpływu wieku, palenia tytoniu czy innych znanych czynników ryzyka nowotworów na uzyskane wyniki. Celem wybranych badań nie była ocena wpływu sartanów na występowanie

nowotworów, a zatem diagnostyka występowania nowotworów nie była jednolita i raczej przypadkowa. Jeżeli dodamy do tego: brak jakichkolwiek danych z badań przedklinicznych dotyczących onkogenności wszystkich sartanów, brak spójnych podstaw patofizjologicznych takiego działania sartanów oraz wątpliwości specjalistów onkologów co do możliwości wnioskowania na temat wpływu jakiegoś leku na ryzyko wystąpienia nowotworu na podstawie maksymalnie 4–5-letniej obserwacji (z uwagi na długi okres utajenia większości nowotworów), to rzeczywiście należy uznać za pochopne wyciąganie wiążących wniosków na temat związku przyczynowego między nowotworami a stosowaniem sartanów — grupy leków, które zmniejszają ryzyko sercowo-naczyniowe, są bardzo skuteczne i dobrze tolerowane w terapii hipotensyjnej.

Trzeba oddać autorom sprawiedliwość, że z większości słabych metodycznie punktów swojej pracy zdawali sobie sprawę, co podkreślili w dyskusji. Na marginesie warto wspomnieć, że zapewne z tych powodów praca — mimo dużej wagi tematu, którego dotyczy — nie została przyjęta do czasopiisma „Lancet” i opublikowano ją w mniej prestiżowym „Lancet Oncology”.

To nie pierwsze zastrzeżenie wobec leków hipotensyjnych. Do niedawna sugerowano na przykład, że sartany zwiększają ryzyko zawału serca.

AT: Tym bardziej warto zachować spokój i nie wyciągać zbyt pochopnych wniosków. Jeżeli spojrzymy na historię ostatnich 20 lat terapii nadciśnienia tętniczego, to znajdziemy prace sugerujące, że ryzyko nowotworu zwiększa się w przypadku stosowaniu antagonistów wapnia, inhibitorów ACE, obecnie sartanów, że ryzyko zawału serca zwiększają antagoniści wapnia i sartany oraz że ryzyko udaru mózgu zwiększają β -adrenolityki.

Właściwie wszystkie te dotychczasowe doniesienia zwerifikowano negatywnie, a gdybyśmy je pochopnie przyjęli i rezygnowali z każdej wspomnianej grupy leków, to w terapii hipotensyjnej pozostałyby nam jedynie leki moczopędne. Powtórzę za wytycznymi leczenia nadciśnienia tętniczego *European Society of Hypertension* z 2009 roku — każda grupa leków hipotensyjnych ma swoje mocne i słabe strony i każda jest w pewnych sytuacjach przydatna w terapii hipotensyjnej. Umiejętność leczenia nadciśnienia tętniczego polega na właściwym doborze z bogatego armamentarium leków hipotensyjnych.

Ale w swoim komentarzu do wspomnianej metaanalizy Nissen sugeruje znaczne ograniczenie stosowania sartanów na korzyść inhibitorów ACE

KJF: To pochopne stwierdzenie. Sartany to bardzo skuteczna hipotensyjnie i najlepiej tolerowana grupa leków stosowanych w terapii nadciśnienia tętniczego. W naszej ocenie potrzebne są bardziej jednoznaczne dowody, by usprawiedliwić taką opinię. Eksperti w zakresie hipertensjologii już na Kongresie ESH w Oslo wyrazili obawy, że takie niepotwierdzone informacje, podważające bezpieczeństwo stosowania sartanów, mogą spowodować — podobnie jak w przeszłości miało to miejsce w odniesieniu do innych leków — samowolne zaprzestanie terapii przez pacjentów, co będzie skutkowało zwiększeniem ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych. Zwraca uwagę, że kontynentalne agencje leków nie zajęły jednoznacznego stanowiska. *Food and Drug Administration* w Stanach Zjednoczonych w ogóle nie komentowała tego zagadnienia na swoim pierwszym posiedzeniu po opublikowaniu metaanalizy Sipahi i wsp., a *European Medicines Agency* ogłosiła jedynie, że przeanalizuje wnioski płynące z tej metaanalizy.

Zauważmy zresztą, że „larum nowotworowe” towarzyszy rzadko publikowanym metaanalizom dotyczącym najnowszych grup leków. Doświadczaliśmy tego w przypadku statyn i doświadczamy obecnie w przypadku wybranych, jednych z najnowszych, badań sartanowych. Dlaczego tak się dzieje? Paradoksalnie, w przypadku nowo wprowadzanych leków protokoły badawcze są coraz bardziej dokładne; odnotowuje się zdarzenia, których nie odnotowywano w starszych badaniach klinicznych, nawet jeżeli brakuje racjonal-

nego związku patofizjologicznego, który uzasadniałby określone działanie niepożądane. Zatem istnieje pewne, wyliczalne matematycznie ryzyko, że nowe leki, poddawane obserwacji w nowoczesnych badaniach, mogą paść ofiarą przypadkowego, statystycznego zdarzenia, z którego nie powinniśmy wyciągać pochopnych wniosków. Dodajmy, że tego rodzaju kłopotów interpretacyjnych nowe badania dostarczają nie tylko hipertensjologom. Popatrzmy, co się dzieje w kardiologii: kilka lat temu na podstawie podobnej metaanalizy oskarżono o działanie prokancerogenne ezetimib (nadal pozostaje na rynku), a obecnie grupa oskarżycieli walczy z tego samego powodu z nowym lekiem przeciwpłytkowym — prasugrelem. W żadnym jednak wypadku nie powstało oficjalne zalecenie zmiany dotychczasowego postępowania terapeutycznego. Po prostu nie można formułować takich wniosków na podstawie pojedynczych obserwacji czy metaanaliz.

Jakie wnioski na dzisiaj powinien wyciągnąć z metaanalizy Sipahi i wsp. lekarz praktyk?

AT: W mojej opinii obecnie jedyny wiążący wniosek z metaanalizy Sipahi i wsp. to konieczność jeszcze ostrożniejszego stosowania w skojarzeniu inhibitora ACE i sartanu, ale takie połączenie nie znajduje już uznania od czasu opublikowania wyników badania ONTARGET.

Pozostałe wnioski wymagają weryfikacji, dlatego nie zamierzamy zmieniać terapii hipotensyjnej u swoich pacjentów i na przykład odstawić sartanu pod wpływem informacji z tej metaanalizy. Na pewno problem należy obserwować, ale nie ma co demonizować zagrożenia. Przykładowo, przypisywane sartanom w metaanalizie Sipahi i wsp. ryzyko raka płuc jest 10-krotnie mniejsze niż ryzyko związane z paleniem tytoniu, a wątpliwości narastają i szykuje się kolejna „bitwa na metaanalizy”. Autorzy dużego sartanowego badania VALUE już wysłali do „Lancet Oncology” list, w którym zarzucają autorom metaanalizy Sipahi i wsp., że nie zwrócili się do nich o dane dotyczące występowania nowotworów w tym badaniu, a tym samym nie włączyli badania VALUE do metaanalizy. Tymczasem włączenie danych z tego badania, w którym nowotwory występowały rzadziej w „ramieniu sartanowym”, całkowicie „kładzie” wnioski z metaanalizy Sipahi i wsp.