

Czy można mieć obawy, że sartany zwiększają ryzyko zachorowania na raka? Niejasne wnioski z metaanalizy

Commentary to the article:

Sipahi I, Debanne SM, Rowland DY, Simon DI, Fang JC. Angiotensin-receptor blockade and risk of cancer: meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet Oncology*, 2010; DOI:10.1016/S1470-2045(10)70106-6

Łukasz Januszkiewicz

I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

Antagoniści receptora angiotensyny II — sartany — są powszechnie stosowaną grupą leków w nadciśnieniu tętniczym, niewydolności serca i nefropatii cukrzycowej. W 1995 roku wprowadzono pierwszy lek z tej grupy — losartan, który w ciągu następnych 15 lat doczekał się wielu następców, takich jak: walsartan, kandesartan, irbesartan, telmisartan, olmesartan i eprosartan. Telmisartan zarejestrowano ostatnio w obniżaniu ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, którzy nie mogą przyjmować inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę (ACE-I). Wiele badań klinicznych potwierdziło skuteczność sartanów.

Leki te mają ogólnie dobry profil bezpieczeństwa, lecz są przeciwwskazane w ciąży, zwężeniu tętnicy nerkowej i przewlekłej niewydolności nerek. Mimo że wyniki badań przeprowadzonych na szczurach i myszach dotyczące karcynogenności były negatywne, eksperymentalne prace wykazały udział układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAA), zwłaszcza receptora typu 1 i typu 2 angiotensyny II, w regulacji proliferacji komórek, angiogenezie, a także wzroście guza. Jednak w próbach klinicznych zwykle nie obserwowano częściej przypadków wystąpienia raka. Interesujący jest fakt, że w 2003 roku w badaniu CHARM oceniającym skuteczność sartanów w niewydolności serca nieoczekiwanie zaobserwowano w grupie przyjmującej kandesartan istotnie statystycznie częściej występujące śmiertelne przypadki raka w porównaniu z grupą placebo. Wyniki tego oraz innych badań skłoniły autorów publikacji do przeprowadzenia metaanalizy dotyczącej występowania nowotworów po użyciu sartanów.

Drugim celem była ocena występowania nowotworów narządów litych i zgonów nowotworowych.

Autorzy przeszukali bazę *Medline*, *Scopus* (wraz z *Embase* i kilka innych), *Cochrane Central Register of Controlled Trials*, *Cochrane Database of Systematic Reviews* oraz stronę *Food and Drug Administration* (FDA) do końca listopada 2009 roku, wpisując generyczne nazwy dostępnych sartanów. Łącznie uzyskano 2057 wyników (1531 w bazie *Medline*, 503 w *Scopus*, 23 w *Cochrane Database of Systemic Reviews*). Następnie w każdym artykule poszukiwano informacji na temat występowania nowotworów w randomizowanych badaniach. Podobnie jak w innych metaanalizach dotyczących występowania nowotworów po terapii statynami, także w tej pracy wyłączono badania o okresie obserwacji krótszym niż rok, włączające < 100 pacjentów ze względu na dość rzadkie występowanie nowotworów. Poszukiwano terminów: „cancer”, „carcinoma”, „malignancy”, „neoplasm”, „neoplasia” i „tumor”. Wyłączono także badania, w których obie grupy przyjmowały sartany; 60 badań spełniło kryteria włączenia i następnie poszukiwano w nich informacji dotyczącej występowania nowotworów. Na tej podstawie włączono do metaanalizy 5 badań: LIFE, TROPHY, TRANSCEND (w których były dane dotyczące występowania nowych nowotworów), CHARM-Overall i OPTIMAAL (zawierające informacje o zgonach z przyczyn nowotworowych). W badaniach ONTARGET i PROFESS były dane na temat występowania nowych nowotworów, nowotworów narządów litych (płuca, piersi, prostata) i zgonów nowotworowych. Dodatkowo na stronie

Adres do korespondencji:

stud. med. Łukasz Januszkiewicz, I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Banacha 1a, 02–097 Warszawa, e-mail: lukasz.jan.januszkiewicz@gmail.com

FDA znaleziono dane dotyczące nowotworów narządowych w badaniu LIFE, TRANSCED i CHARM-Overall oraz zgonów nowotworowych w LIFE, TRANSCEND, VALIANT i VALHEFT. W wyniku tego do oceny występowania nowych nowotworów włączono 5 badań: LIFE, TROPHY, TRANSCEND, ONTARGET, PROFESS, w których uczestniczyło łącznie 61 590 pacjentów.

Do oceny występowania nowotworów narządów litych włączono 5 badań: LIFE, CHARM-Overall, TRANSCEND, ONTARGET i PROFESS (łącznie 68 402 chorych). W ocenie zgonów nowotworowych uwzględniono badania: LIFE, CHARM-Overall, TRANSCEND, ONTARGET, PROFESS, OPTIMAAL, VALIANT i VALHEFT (łącznie 93 515 pacjentów). Ostatecznie do analizy włączono dane z 9 badań. Danych z badań ONTARGET (telmisartan + ramipril v. ramipril) i CHARM (kandesartan + ACE-I v. ACE-I) użyto do oceny ryzyka wystąpienia raka związanego ze stosowaniem sartanu z ACE-I w porównaniu z ACE-I.

W badaniach branych pod uwagę w ocenie występowania nowotworów najczęściej stosowano telmisartan (30 014 osób, 85,7%). Nie było istotnych różnic między badaniami pod względem płci, wieku, pochodzenia etnicznego, palenia tytoniu i nowotworów w wywiadzie. Zasadniczo bardzo mało pacjentów wyjściowo, przed włączeniem do badania, miało nowotwór. Protokoły badań LIFE, TROPHY, TRANSCEND zakazywały przyjmowania dodatkowo ACE-I, natomiast w badaniach CHARM-Preserved, PROFESS i VALHEFT ACE-I były dozwolone. W ONTARGET i VALIANT testowano 3 metody leczenia (sam sartan, sam ACE-I, sartan + ACE-I).

We wszystkich badaniach z wyjątkiem PROFESS zaobserwowano wzrost występowania nowotworów po przyjmowaniu sartanów. Metaanaliza pokazała istotnie statystycznie wyższe ryzyko zachorowania na nowotwór u pacjentów randomizowanych do stosowania sartanów w porównaniu z grupami placebo (7,2% v. 6,0%; $I^2 = 0\%$, RR 1,08; 95% CI 1,01–1,15; $p = 0,016$). Podobny wzrost zachorowań na nowotwory zaobserwowano także po zawężeniu analizy do 3 badań, w których nowotwór był jednym z określonych punktów końcowych (LIFE, ONTARGET, TRANSCEND) ($I^2 = 0\%$; RR 1,11; 95% CI: 1,04–1,18; $p = 0,001$). Metaanaliza 3 badań, w których stosowano telmisartan, również pokazała istotny wzrost zachorowań na nowotwory w tej grupie (RR 1,07; 95% CI: 1,00–1,14; $p = 0,05$). Wśród pacjentów, którzy wyjściowo przyjmowali ACE-I, zaobserwowano wzrost zachorowania na nowotwory w grupie, która jednocześnie przyjmowała sartany (9,7% v. 8,6%, RR 1,13; 95% CI: 1,03–1,24; $p = 0,011$). W badaniach, w których przyjmowanie ACE-I było zabronione, także zaobserwowano wzrost zachorowań na nowotwory w grupie przyjmującej sartany (8,2% v. 7,6%; RR 1,08; 95% CI: 1,00–1,16; $p = 0,041$).

We wszystkich badaniach rak płuc występował częściej, ale tylko w badaniu LIFE różnica ta okazała się istotna (0,6% w grupie losartanu, 0,3% w grupie atenololu, RR 2,41; 95%

CI: 1,23–4,71; $p = 0,01$). Metaanaliza pokazała wzrost względnego ryzyka wystąpienia nowego raka płuc w grupie randomizowanej do sartanów w porównaniu z grupą kontrolną (0,9% v. 0,7%, $I^2 = 6,6\%$; RR 1,25; 95% CI: 1,05–1,49; $p = 0,01$). Taki sam efekt zaobserwowano w grupach wyjściowo otrzymujących ACE-I (1,4% v. 1,1%; RR 1,32; 95% CI: 1,03–1,69; $p = 0,031$). W grupach nieprzyjmujących równoległe ACE-I rak płuc występował z częstością: 1,0% w grupie sartanów, 0,8% w grupie kontrolnej (RR 1,50; 95% CI: 0,93–2,41; $p = 0,097$). We wszystkich 5 badaniach zaobserwowano wzrost zachorowań na raka prostaty w grupie przyjmującej sartany, lecz nie wykazano istotności statystycznej (1,7% v. 1,3%; RR 1,15; 95% CI: 0,99–1,34; $p = 0,076$). Częstość raka piersi oraz raków innych niż płuc i prostaty nie różniła się między grupą przyjmującą sartany i grupą kontrolną.

Ogólnie rzecz ujmując, nie było istotnych statystycznie różnic w zgonach z przyczyn nowotworowych między grupą przyjmującą sartany a grupą kontrolną (1,8% v. 1,6%; RR 1,07; 95% CI: 0,97–1,18; $p = 0,18$). Aby określić błąd z tytułu czasu prowadzenia badania, oceniono ryzyko zgonu, włączając badania użyte do analizy i badanie CHARM. Wskaźnik ryzyka (HR) dla tej analizy wyniósł 0,99 (95% CI: 0,91–1,05; $p = 0,67$), co wskazuje na to, że nie popełniono błędu z tytułu czasu trwania badania.

Liczbę pacjentów, których leczenie prowadziło do wystąpienia 1 punktu końcowego (*number needed to harm*), obliczono dla osób w wieku 65–69 lat, który był zbliżony do średniego wieku pacjentów w badaniach (2240,5 nowotworu na 100 000 osób rocznie).

W dyskusji autorzy podkreślają, że wykazali nieznacznie podwyższone, lecz istotne statystycznie ryzyko wystąpienia nowych nowotworów po terapii sartanami. Zgodnie z wiedzą autorów do metaanalizy włączono wszystkie ogólnodostępne badania na ten temat. Jednak znaczenie kliniczne tego potencjalnego wzrostu ryzyka zachorowania na nowotwór jest nieznane. Pierwsze doniesienie o możliwych zgonach nowotworowych po stosowaniu sartanów opublikowano w badaniu CHARM w 2003 roku, ale nie było różnic w występowaniu nowych nowotworów między badanymi grupami. Następnie w 2009 roku okazało się, że nowotwory złośliwe występowały częściej w grupie przyjmującej telmisartan i ramipril niż w grupie przyjmującej sam ramipril, a także przyjmującej sam telmisartan w porównaniu z grupą placebo (wyniki badania ONTARGET i TRANSCEND). Warto zaznaczyć, że wyniki pojedynczych badań dotyczących występowania nowotworów po terapii sartanami osiągały niską istotność statystyczną bądź wykazywano trend w kierunku częstszych nowotworów w grupie sartanów. Niemniej, na podstawie poszczególnych badań i metaanalizy nie można ocenić, czy jakiś konkretny sartan zwiększa występowanie nowotworów.

W opublikowanej metaanalizie zwiększone ryzyko zachorowania na nowotwór nie skutkowało znaczącym wzrostem zgonów nowotworowych. Należy jednak pamiętać, że

Sam proces wzrostu guza i kancerogenezy prowadzący do zgonu trwa dość długo. Dlatego też na podstawie włączonych do analizy badań nie można sformułować wniosków na temat zgonów nowotworowych po stosowaniu sartanów.

Sam mechanizm potencjalnego wzrostu zachorowań na nowotwory po leczeniu sartanami jest niejasny, lecz sugeruje się udział układu RAA w proliferacji komórek, wzrostu guza, angiogenezie i tworzeniu przerzutów. Sartany, blokując receptor AT1R i pośrednio stymulując AT2R, mogą być odpowiedzialne za angiogenezę w guzie *in vivo*.

Przedstawiane badanie ma kilka ograniczeń. Uwzględniono wyniki badań, w których występowanie nowotwo-

rów nie było pierwszorzędowym punktem końcowym. Diagnoza nowotworu nie była jednolita we wszystkich badaniach. Ponadto, wpływ płci, wieku, palenia tytoniu nie mógł być oceniony z powodu braku informacji o pacjentach.

Podsumowując, przedstawiona metaanaliza pokazuje, że sartany nieznacznie zwiększają ryzyko zachorowania na nowotwory. Spośród nowotworów narządów litych tylko rak płuc występował istotnie częściej. Z powodu ograniczonych danych nie można sformułować wniosków dotyczących dokładnego ryzyka zachorowania na raka związanego z danym sartanem. Wyniki tej metaanalizy potwierdzają potrzebę przeprowadzenia dalszych badań w tym zakresie.