Kardiologia Polska
2010; 68, 10: 1186–1188
Copyright © Via Medica
ISSN 0022–9032

„Szczęki" w oceanie sartanów

prof. dr hab. n. med. Stefan Grajek

I Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego, Poznań

Powszechnie wiadomo, że nie należę do gorących zwolenników sartanów, dlatego też po ukazaniu się głośnej metaanalizy w *Lancet Oncology* [1], sugerującej kancerogenne działanie tej grupy leków, Prezes PTK prof. Waldemar Banasiak poprosił mnie o napisanie komentarza do artykułu. Od razu muszę zaznaczyć, że mój spór o sartany dotyczył ich słabszego, w porównaniu z inhibitorami ACE, działania naczynio-protekcyjnego. Wyrazem tego są częściej obserwowane zawały serca u chorych leczonych sartanami mimo skutecznego efektu hipotensyjnego. Nie wszyscy podzielają tę opinię, dlatego też nieustannie trwa „wielka debata". Występowanie w roli recenzenta sartanów w kontekście choroby nowotworowej niespodziewanie dostarcza mi dodatkowych argumentów, ale zapewniam Czytelników, że w tym przypadku nie jest dla mnie źródłem satysfakcji.

Moje uwagi chciałbym przedstawić na dwóch płaszczyznach: pierwsza dotyczy samego artykułu [1], druga natomiast dyskusji, która odbyła się na internetowym forum kardiologicznym [2].

W omawianym artykule [1] autorzy udowodnili umiarkowany, jakkolwiek istotny statystycznie wzrost ryzyka rozwoju nowotworu (*de novo*) u chorych (61 590) leczonych sartanami: 7,2% *v*. 6,0%; RR 1,08; 1,01–1,15; $p < 0,016$. W odniesieniu do pojedynczego człowieka ryzyko jest niewielkie — wynosi 1–15% (!). Nie jestem pewien, czy dostatecznie uprawomocnione jest interpolowanie wyników metaanalizy (z pojedynczych badań randomizowanych na pewno nie) na całe populacje, ale w tej skali sprawa jest poważniejsza. Bezwzględna różnica 1% oznacza, że wśród 10 mln ludzi leczonych w Stanach Zjednoczonych sartanami (wartość rynku ok. 25 mld dolarów) ujawni się 100 000 nowotworów.

Metaanaliza obejmowała te badania, w których podano dane dotyczące choroby nowotworowej. Podkreślam tę informację, bowiem wielu kolegów może zaskoczyć brak znanych randomizowanych badań w tej analizie. Rodzi to podejrzenie o manipulację danymi — największy „grzech" źle skonstruowanej metaanalizy.

Przy okazji zaskakujące jest to, że niewiele badań monitoruje pojawienie się choroby nowotworowej! „Uśpieni" brakiem dowodów na kancerogenne działanie powszechnie stosowanych leków często rezygnujemy w dużych badaniach klinicznych z konieczności monitorowania „zdarzeń nowotworowych". A może dane takie są, ale niedostępne? Informacje o nowotworach, uznane przez komitety sterujące badaniami klinicznymi za mało wiarygodne, przypadkowe czy wręcz nieprawdopodobne, pozostają ukryte w sejfach firm farmaceutycznych sponsorujących badania.

Autorzy omawianej metaanalizy mają tego świadomość. Zbierają więc informacje nie tylko z publikowanych artykułów, ale i z dokładniejszej bazy danych FDA. Oszacowany istotny wzrost ryzyka choroby nowotworowej jest identyczny niezależnie od użytego modelu matematycznego; zarówno dla *fixe-effects model* (bardziej rekomendowany i prezentowany na rycinach), jak i *random-effects model* podany w wynikach pracy. Zastosowane procedury statystyczne są bez zastrzeżeń, zaś negatywny wpływ obciążenia publikacyjnego (*publication-bias*), tj. tendencji do publikacji jedynie istotnych statystycznie wyników poszczególnych badań na uzyskany rezultat metaanalizy — nieistotny. Autorzy włączyli tylko badania z liczbą chorych powyżej 100 i czasem obserwacji powyżej roku. Z dostępnych danych autorzy dodatkowo wyselekcjonowali podgrupę chorych (> 30 000) leczonych sartanami, którzy przed rozpoczęciem terapii nie mieli pozytywnego wywiadu nowotworowego. Względne ryzyko nowotworu *de novo* w tej podgrupie wzrosło o 10%: 1,10 (1,02–1,18); $p< 0,01$. Największe wrażenie wywiera jednak ryzyko oszacowane na podstawie badań, w których z założenia oceniano możliwość pojawienia się nowotworu (*prespecified endpoint*). W tych próbach klinicznych ze znacznie większą uwagą analizowano chorych. W tej „metodologicznie najmocniejszej" podgrupie względne ryzyko nowotworu u osób leczonych sartanami wzrastało o 11%: 1,11 (1,04–1,15); $p < 0,001$. Ponadto istotny wzrost ryzyka nowotworu zaobserwowano zarówno przy stosowaniu izolowanej terapii sartanami, jak i w połączeniu z inhibitorami ACE, choć w tej ostatniej strategii względne ryzyko było nieco większe: 13% *v*. 8%. Spośród analizowanych typów nowotworów istotny wzrost względnego ryzyka zanotowano w przypadku raka

płuc (o 25%), wyraźną (o 15%), choć nieistotną statystycznie tendencję w przypadku raka prostaty i brak wpływu na raka piersi. W metaanalizie oceniano różne sartany: walsartan, kandesartan i telmisartan, jednak najwięcej badań dotyczyło tego ostatniego. Autorzy, mając świadomość znaczenia publikowanych wyników, bardzo dokładnie opisują wszystkie etapy procedury, szczegółowo omawiając zasadność dodatkowo przeprowadzonych subanaliz i ograniczeń metodologicznych. Odrzucają wszystkie wątpliwe przesłanki i wyniki (np. CHARM-*Overall*).

Wyobrażam sobie „ciężar", jaki odczuwali recenzenci (poszukując najmniejszych uchybień metodologicznych) i redakcja („stary" *Lancet* przekazał, a nie zrezygnował, materiał do „młodszego" *Lancet Oncology*), decydując się na publikację. Liczne komentarze z tym związane omówię w drugiej części niniejszego artykułu, a poniżej przedstawiłem spostrzeżenia, które nasunęły mi się podczas przyglądania się zebranym w pracy wynikom (zakładam dobrą wolę i obiektywizm autorów).

Każdy doświadczony klinicysta, znając słabości konstruowania metaanalizy, wie, że jednorazowe doniesienie nie ma jeszcze wystarczającej mocy, aby zdyskredytować powszechnie akceptowaną i dobrze znaną grupę leków. Przy całej jednak słabości i ograniczeniach tej metody, metaanaliza zbierając dotychczasowe doświadczenie z wielu badań (wiele lat doświadczeń) dostarcza cennych informacji mogących zmieniać terapeutyczne nawyki, na pewno zaś generuje hipotezę badawczą, którą należy zweryfikować.

Przyznaję, podczas debaty o sartanach wielokrotnie przeglądałem cytowane artykuły i nie dostrzegłem istotnego i wyraźnego wzrostu śmiertelności z powodu choroby nowotworowej u osób leczonych kandesartanem w badaniu CHARM-*Overall* [3]. Nie widziałem, bo interesowały mnie tylko powikłania sercowo-naczyniowe, a może — jak większość z nas — widziałem, ale zignorowałem tę informację, uznając ją za mało prawdopodobną lub raczej przypadkowe „zawirowanie statystyczne" w następstwie niedoskonałości metodologicznych. A przecież mógł to być pierwszy sygnał ostrzegawczy.

W omawianej metaanalizie zaskoczyły mnie wyniki badania TROPHY. Znałem to badanie dość pobieżnie, ale nowotworowy kontekst skłania do głębszej refleksji. W badaniu tym podawano kandesartan nie chorym z nadciśnieniem tętniczym, ale osobom w stanie przednadciśnieniowym (130––139/80–89 mm Hg). A zatem w prewencji „zerowego rzędu" — prewencji czynników ryzyka. W tej najmłodszej grupie chorych (śr. 48 lat) ryzyko rozwoju nowotworu *de novo*, choć nieistotne, wynosiło 1,32 (0,30–5,84). A to oznacza że u niektórych badanych względne ryzyko nowotworu wzrastało niemal 6-krotnie (RR wzrasta o niemal 600%)! Nie sądzę, aby sukcesy prewencji zerowego rzędu uzasadniały stosowanie sartanów w tej grupie pacjentów.

Interesujący jest fakt, że śmiertelność z powodu nowotworów nie wzrastała istotnie (RR 1,07; 0,97–1,65; $p < 0,183$). Dla mnie jest to oczywisty dowód na wczesną diagnostykę, radykalne i skuteczne leczenie onkologiczne raka płuc i prostaty. Niestety, uważam, że gdyby cała analizowana populacja pochodziła z Polski, śmiertelność ta byłaby istotnie większa.

W normalnym trybie zakończyłbym swoje uwagi dotyczące tej pracy, jednak komentarze, dyskusja i jej niemerytoryczny poziom zaskoczyły mnie i zasmuciły [2]. Nie tak sobie wyobrażałem naukowy dyskurs na temat racjonalnej próby (jest to tylko próba) zakwestionowania obowiązującego paradygmatu, więc przed przytoczeniem kilku z tych kontrargumentów wyjaśnię, dlaczego w tytule komentarza odwołuję się do słynnych szczęk rekina. Ten kultowy już obraz najbardziej wyraźnie prezentuje schemat filmów z gatunku katastroficznej grozy. Może to być ichtiolog specjalizujący się w rekinach ludojadach, może to być inżynier konstruktor, klimatolog, sejsmolog, astronom itd., ale zawsze wnikliwy obserwator interesującej go rzeczywistości i ostrzegający o możliwości zbliżającej się katastrofy. Wszyscy wiemy, jaka jest reakcja znaczącej większości tzw. osób odpowiedzialnych na zgłaszane zagrożenia. Śmiech, drwiny, groźby i personalne konsekwencje pod adresem nieodpowiedzialnego wizjonera. I tak właśnie odebrałem dyskusje w theheart.org [2]... bo i jakie są tam argumenty...

„To jest skandal, kto pozwolił wydrukować taką pracę (sic!), to klasyczny przykład złej nauki". Dlaczego *Lancet* nie chciał pracy opublikować, tylko przekazał (a nie odrzucił — to moja uwaga) do „młodszej siostrzanej redakcji" *Lancet Oncology*. Ma to świadczyć o mniejszej randze artykułu, bo IF jest niższy. Wszyscy znamy różne historie z wybitnymi pracami publikowanymi w czasopismach o najwyższym IF, których redakcje po czasie składały oświadczenia negujące rezultaty tych publikacji, odsyłając je na śmietnik zapomnienia. Za niesmaczną i pełną hipokryzji można uznać sugestię, że autorzy pracy oraz autor oficjalnego komentarza (moim zdaniem wyważonego), powszechnie znany i ceniony dr Steven E. Nissen [4], pochodzą z jednego miasta, więc się znają — a zatem kumoterstwo? A wszystko to w obronie utraty dobrego imienia sartanów i paniki, która może wybuchnąć po opublikowaniu danych. Jeden z dyskutantów powoływał się na konsekwencje przedwczesnego odstawienia w 1990 roku przez przestraszonych chorych krótkodziałających pochodnych antagonistów wapnia (nifedypina). Podobno oszacowano te konsekwencje na wzrost około 10 000 zgonów? Spokojnie! Dzisiaj, w 2010 roku, mamy znacznie więcej leków hipotensyjnych i nie ma potrzeby zaprzestania leczenia, ewentualnie trzeba dokonać jego korekty. Debatę na temat wyników badania VALUE czyta się niemal jak świetny kryminał. W oryginalnej publikacji nie ma informacji o nowotworach, dlatego też badania nie włączono do analizy. Autorzy metaanalizy zwrócili się do pierwszego autora (dr Stevo Julius) z prośbą o udostępnienie takich danych, o ile istnieją. W debacie dr Stevo Julius powiedział, że nie pamiętał tej

prośby (w przeciwieństwie do udokumentowanych e-mailowo zapytań) i odparł, że takich danych nie posiada — być może są one w bazach FDA. Okazało się że dane są, ale w sejfach firmy NOVARTIS, o czym wiedzieli koordynator i drugi autor badania dr Sverre Kjeldsen. To właśnie on oświadczył, że włączenie tych rezultatów do metaanalizy całkowicie ją neutralizuje, o czym listownie poinformował redakcję *Lancet Oncology*. Nie jest to do końca mocny argument, bowiem w subanalizie badań, w których oceniano możliwość pojawienia się nowotworu (*prespecified endpoint*), względne ryzyko choroby nowotworowej wzrastało istotnie o 11%. Badania VALUE na pewno nie da się włączyć do tej najmocniejszej metodologicznie podgrupy. Ponadto dlaczego mamy nagle zaufać, pośpiesznie ujawnianym na fali krytyki sartanów, wynikom, a odrzucić rzetelną pod względem metodologicznym pracę autorów metaanalizy? Oczywiście należy udostępnić wszystkie dane z sejfów firm sponsorujących badania. W trakcie dyskusji od autorów pracy domagano się podania mechanizmów odpowiedzialnych za rozwój nowotworów. To zupełne nieporozumienie. Autorzy dostrzegli i udokumentowali istnienie istotnego klinicznie i potencjalnie groźnego fenomenu i nie jest ich rolą podawanie wykładni patofizjologicznej. W pracy odwołują się do badań eksperymentalnych, które dostarczają potencjalnych przesłanek patofizjologicznych. Zainteresowanych Czytelników odsyłam do ciekawej pracy poglądowej [5], z której wynika, że nie można „bezkarnie" blokować jednego receptora (AT1). Drugi (AT2), przejmując częściowo funkcje pierwszego, prowadzi do patologicznie niespodziewanych reakcji, np. zamiast remisji przerostu komórek mięśni gładkich — ich proliferacji. Argument onkologiczny głoszący, że okres roku w przypadku raka płuc zapewne jest za krótki do rozwoju klinicznie uchwytnego nowotworu (z 1 zmutowanej komórki) jest o tyle słuszny, że dotyczy klasycznej postaci raka płuc u palaczy tytoniu. Nie znamy mechanizmów i dynamiki nowotworu wywołanego lekami. Jedyny onkolog biorący udział w dyskusji podkreśla, że ryzyko raka płuc u palaczy jest około 300-krotnie większe, ale zaznacza, że 25-procentowy względny wzrost ryzyka raka płuc, o ile się potwierdzi, wymaga jednak uważnej obserwacji. Przytaczam obszernie te, w większości aroganckie, argumenty, aby przypomnieć dyskutantom i czytelnikom myśl z głębokiego średniowiecza. W IX wieku, epoce jedynej słusznej koncepcji świata, Honoriusz z Autun napisał „Nie ma innego autorytetu niż prawda dowiedziona rozumem".

Bez komentarza pozostaje fakt, że na zapytanie theheart.org połowa najbardziej napastliwych dyskutantów odpowiedziała, że jest związana z firmami produkującymi sartany, pozostali nie odpowiedzieli na pytanie. Tylko jeden z dyskutantów odciął się od tych niemerytorycznych argumentów. Doktor Lars Lindholm powiedział: autorzy przedstawili swoje argumenty, potraktujmy je poważnie i do nas należy sprawdzenie ich wiarygodności. W pełni podzielam tę opinię. Europejska Agencja Medycyny (EMA) w dokumencie z 25 lipca 2010 roku podejmuje decyzję rozpoczynającą szczegółową weryfikację powyższego problemu [6]. Trzeba czekać na wyniki tej analizy i pamiętać o tym, o czym w komentarzu redakcyjnym do omawianej metaanalizy przypomniał Nissen [4]. Sartany w wyniku agresywnego marketingu, bez udokumentowanych większych korzyści w porównaniu z inhibitorami ACE (moim zdaniem cechują się nawet słabszą naczynio-protekcją), tylko ze względu na ich dobrą tolerancję stosowano zbyt często. Oczekując na wyniki EMA, trzeba przywrócić sartanom właściwe miejsce w farmakoterapii, na które wskazuje zresztą wiele wytycznych. **Sartany powinniśmy stosować jedynie w przypadkach nietolerancji inhibitorów konwertazy.**

Piśmiennictwo

1. Sipahi I, Debanne S, Rowland DY, Simon DI, Fang JC. Angiotensin-receptor blockade and risk of cancer: meta-analysis randomized controlled trials. Lancet Oncology, 2010 [Published Online 14 June].
2. Nainggolan L. EMA to review ARBs and cancer, infuriating expercts, who point to missing data and adverse consequences: www.theheart.org [25 June 2010].
3. Pfeffer M, Svedberg K, Granger C. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients witch chronic heart failure: the CHARM: Overall Programme. Lancet, 2003; 362: 759–766.
4. Nissen S. Comment. Angiotensin-receptor blockers and cancer: urgent regulatory review needed. Lancet Oncology, 2010 [Published Online 14 June]
5. Levy B. Can angiotensin II type 2 receptors have deleterious effects is cardiovascular disease? Implication for therapeutic blockade of the rennin-angiotensin system. Circulation, 2004; 109: 8–13.
6. EMA Agency. Meeting highlights from the committee for medicinal products for human use (CHMP) EMA/CHMP/ 272093/ /2010.