

ARB ve ACE inhibitörü Kansere İlişkisi

Prof.Dr.Sinan Aydođdu

ARB ve ACE inhibitörü Kansere İlişkisi

Prof.Dr.Sinan Aydođdu

Ankara Şehir Hastanesi Klinik Şefi

Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE)) inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) ülkemizde hipertansiyon tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Güncel hipertansiyon kılavuzlarında antihipertansif ilaç önerilerinde birinci sınıfta yer alan bu ilaçlarla ilgili son zamanlarda bazı tartışmalar süregelmektedir. Bu tartışmaların nedeni bu ilaçların kanser riskiyle ilişkilendirilmesi ve buna bağlı olarak bazı jenerik ürünlerin piyasadan geri çekilmesidir. Bu durum hastaların kafasında soru işaretleri oluşturmuştur.

Aslında ARB ve kanser riskine ilişkin tartışmaların başlangıcı 2010 yılında Lancet Oncology dergisinde yayınlanan bir metaanalizle başlamıştır. Bu metaanalizde ağırlıklı telmisartan alan hastalarda özellikle akciğer kanseri insidansında artış bildirilmiştir. ARB'lerle kanser riskinde artışın nedeninin, ARB tip 1 reseptörlerin blokajına sekonder tip 2 reseptörlerin sürekli uyarımının olduğu öne sürülmüştür. Artan anjiyotensin Tip 2 reseptör stimülasyonunun growth faktörler ve fibrozisdeki artışla beraber tümör hücre proliferasyonuna ve anjiogeneze yol açabileceği dolayısıyla okült odakları açığa çıkarabileceği iddia edilmiştir. Aslında metaanalize dahil edilen grubun yaş ortalaması ağırlıklı olarak 65-70'dir. Bu yaş grubunda yapılan toplum temelli çalışmalarda otopside okült miktokanser odaklarının olabileceği ve bunların klinik bulgu vermediği tespit edilmiştir. Dolayısıyla sürekli anjiyotensin reseptör tip 2 stimülasyonu bu okült odakları ortaya çıkarabileceği düşünülebilir. Ancak bu hipotezi ispatlayacak herhangi bir veri elde edilmemiştir. Ek olarak anjiyotensin tip 2 reseptör stimülasyonunun antitümör etkisi olabileceğini gösteren yayınlar da mevcuttur.

ARB çalışmalarına baktığımızda ARB ile kanser riski artışını ortaya koyan ilk çalışma CHARM çalışmasıdır. Bu çalışmada plasebo ile karşılaştırıldığında kandesartan kullanımı ile kanser insidansında yaklaşık % 1,6'lık reelatif risk artışı bildirilmiştir. LIFE çalışmasında ise atenolol ile karşılaştırıldığında losartan kullanan hastalarda akciğer kanseri oranında anlamlı; diğer kanserlerde ise anlamlılığa erişmeyen bir artış söz konusudur. Benzer şekilde ONTARGET çalışmasında da telmisartanla kanser riskinde artış tespit edilmiş ancak bu istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Telmisartan, losartan ve kandesartanla elde edilen bu sonuçların aksine Value ve VALIANT çalışmalarında valsartanla kanser riskinde anlamlı olarak azalma bildirilmiştir. Ancak kanser riskinde artış gözlemsel tesadüfi bir veri midir sorusu netleşmemiştir. Çünkü çalışmaya dahil edilen hastaların kanser riskinde artışa neden olabilecek risk faktörlerinin değerlendirilmesi yeterince yapılmamıştır. Tüm bu çalışmaların dahil edildiği metaanalizlerde dikkat çeken iki nokta vardır. Birincisi kanser riskinde artışın özellikle akciğer, ve prostat kanserinde ağırlıklı olması; ikincisi valsartanın risk artışıyla ilişkilendirecek verisinin olmamasıdır. Oysa ARB'lerin kanser riskini artırmasının grup etkisi olmamasını açıklayabilecek yeterince veri yoktur. Bu da yapılan metaanalizlerin sorgulanmasına neden olmuştur. Şöyle ki bu metaanalizlere dahil edilen çalışmalar oldukça heterojendir. Örneğin bazı çalışmalarda ARB plaseboyla, bazısında ACE inhibitörüyle bazı çalışmalarda ise betablokerle karşılaştırılmıştır. Üstelik bu çalışmalardan bazılarında hem ARB hem ACE inhibitörünün beraber verildiği kollar mevcuttur. Dolayısıyla ARB'leri kanser riskini artırdığını gösteren metaanalizlere alınan çalışmalar arasındaki heterojenlik sonuçların güvenilir olmasını etkilemiş olabilir. Bu düşünceden yola çıkarak çok daha belirlenmiş kurallar dahilinde homojen dokuz çalışmanın dahil edildiği 2016 yılında yayınlanan bir metaanalizde 148.334 hastada ARB kullanımıyla kanser gelişimi arasında bir ilişki gösterilememiştir.

ARB ile bu sonuçların alınması acaba ACE inhibisyonunun kanser riskiyle ilişkisi var mı ve ACE inhibitörleriyle durum nedir sorusunu gündeme getirmiştir. Yapılan metaanalizler ACE inhibitörleriyle kanser riski artışı arasında anlamlı ilişki göstermemiştir. Ancak son dönemde yayınlanan gözlemsel bir çalışmada ACE inhibitörlerinin akciğer kanseri riskinde artışa neden olabileceği gösterilmiştir. Ancak bunun tesadüfi bir bulgu olaması olasıdır. Çünkü çalışma gözlemsel bir çalışmadır ve hastaların risk faktörleri yeterince analiz edilmediğinden bu durumun ACE inhibitörü ilişkili mi olduğu tartışmalıdır. Sonuçta bu metaanalizleri değerlendirmeye alan FDA, ARB ve ACE inhibitörleriyle ilgili olumsuz bir uyarıda bulunmamış; aksine bu ilaçları kullanan hastaların ilaçlarını kesmemeleri uyarısını yapmıştır. Dolayısıyla son yayınlanan kılavuzlarda bu ilaçlar halen sınıf I öneridir.

Yaklaşık 3-4 yıldır azalan ARB-ACE inhibitörü kanser riski artışı tartışmaları son bir yılda yeniden alevlenmiştir. Bunun nedeni irbesartan, losartan ve valsartan etken maddeli ilaçların bazı serilerinin geri çekilmesidir. Bunun nedeni bu serilerde kanserojen etki gösteren N-Nitroso-N-methyl-4-aminobutyric acid ve türevleriyle kontaminasyona rastlanmasıdır. Bu madde tütün ve türevlerinde de olan ve kanserojen etki gösteren bir maddedir. Ancak bu madde ile kontamine olmayan seriler için endişe duymayı gerektiren bir durum söz konusu değildir. Bu maddeye özellikle Hindistanda üretilen ilaçlarda rastlanmıştır. Ancak aktif ilacı içeren tüm ilaçlar kontaminasyon açısından analiz edilmiş ve kontaminasyon saptanan seriler geri çekilmiştir. FDA sitesinde geri çekilen jenerikler detaylı olarak görülmektedir. Bu durumun aktif ilaç metabolitiyle ilgili değil koruyucu olarak kullanılan maddenin kontaminasyonu ile ilişkili olduğu unutulmamalıdır. Yani bu ilaçların bazı serilerinin geri çekilmesi nedeniyle ARB'lerin kanser riskini artırdığını söylemek mümkün değildir. Dolayısıyla bu ilaçları kullanan hastalar tedavilerine devam etmeli ve herhangi bir tereddütleri varsa doktoruna danışarak ilacın geri çekilen serilerden olup olmadığını öğrenmesi uygundur. Yeni üretilen serilerde ise zaten N-Nitroso-N-methyl-4-aminobutyric acid ve türevleriyle kontaminasyon olmayacaktır buna dair kontroller yapılarak ve artık bu koruyucular kullanılmadan üretim yapılmaktadır.

Sonuç olarak ARB'lerin ve ACE inhibitörlerinin kanser riskini artırdığını düşündürecek yeterli veri mevcut değildir. Son zamanlardaki piyasadan geri çekme olayı ilaçla ilgili değil ilacın üretim sürecindeki bazı sorunlarla ilişkilidir ve bu sorunlar

düzeltilmiştir.