

## ACE inhibitörleri ile kanser ilişkisi

ACE inhibitörünün akciğer kanseri artırdığına ait kohort çalışmasında raslantısal bulgu bu ilaçların kanseri artırdığına delil olarak yeterli değildir. Bu konuda FDA,EMA ve ESC tarafından uyarı yapılmamıştır.Bu çalışma "Angiotensin converting enzyme inhibitors and risk of lung cancer: population based cohort study. BMJ 2018; 363 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.k4209> (Published 24 October 2018) bir kohort çalışması nedensellik bağlantısı kurulamaz. Geniş ölçekli prospektif gözlemsel bir kohort çalışma; ACE-i kullanımı ile kanser sıklığında küçük (%14) bir artış bulunmuş (HR 1.14, 95% CI 1.01-1.29). Etki büyüklüğü (HR) zayıf çok güçlü değil. Popülasyonun çok büyük olması, nedensellik (causality) çıkarımı için yeterli değildir. Ancak, RKÇ'lerden nedensellik çıkarımında bulunulabilir. Eski RKÇ'lerin meta-analizleri, kanıt düzeyi açısından(nedensellik çıkarımına daha yakın) bu çalışmadan daha değerli olabilir. 2011 de AJC deki bir RKÇ-Meta-analizinde ACE-i ile kanser arasında ilişki saptanmamış. Çalışma gözleme dayalı olması nedeni ile Propensity Score(eğilim skoru) hesaplanması gerekir. ACE inhibitörleri ve Akciğer kanseri arasındaki hipotez ilişkisinin ortaya konulması için prospektif randomize kontrollü çalışma yapılması ve uzun dönem takip edilmesi gerektiğini araştırmacılar da vurgulamış. ACE inhibitörü kullanım esnasında öksürük yan etkisi daha sık karşımıza çıkmaktadır. Öksürük sebebini araştırmak için daha fazla ileri tetkik BT, PA akciğer grafi çekilmektedir. Sık olarak kullanılan bilgisayarlı tomografi sebebi ile preklinik dönemde artmış akciğer kanseri teşhisi ortaya çıkmış olabilir.ACE inhibitörü ile tedavi edilen hastalar orantısız olarak ARB kolu ile farklılık göstermese de tedavi olan hasta sayıları arasında 20-25 kat fark var.Aynı durum alkol kullanım oranı ve kullanan kişi sayısında da göze çarpmaktadır.Bu çalışma ACE ve ARB kanser riskini artırdığı genellemesi yapılamaz. Tansiyon düşürmede kullanılan ACE inhibitörleri güvenlidir. Biz de bu kısıtlılığı nedeni ile kamuoyu açıklama ve basın açıklaması yapmaya gerek duymadık.

## Kanserojen madde ile kirlenen tansiyon ilaçları için uyarı(Sartanlar)

Kanserojen madde ile kontamine olan tansiyon düşürücü ilaçlar listesi yayınlandı ve inceleme amaçlı geri çağırılma piyasadan toplatılması kararı nedeni ile ABD de bazı ilaçlar toplatıldı. Sonrasında Türkiye'de valsartan muadili ilaçlar piyasadan toplatıldı. Orijinal molekül valsartan serbest hale gelirken özellikle uzak doğudan hammadde temin eden muadil ilaçlar piyasadan toplatıldı. Bu işlemlerin sebebi ise Amerikan gıda ve ilaç birliğinin(FDA) denetimleri sonucunda bu ilaçlara nitrozamin bileşikleri(NDMA, NDEA, NMBA) ile kontamine olduğu saptanmış FDA uyarı yayınladı akabinde bu ilaçlar toplatıldı.

Amerikan halkının sağlığını korumak amaçlı FDA uyarısı sanal ortamda internet üzerinden tüm dünya ile paylaşılmaktadır. Bu sitede geri çağırılan ilaçlar ve firmalar açıklanmıştır. Tansiyon düşürmek için kullanılan bu hayati ilaçların kanserojen madde ile kirlenmesi toplumun bu marufiyetten zarar görme riskini kansere yakalanma riskini artırdığından hareketle halkı korumak amaçlı bu ilaçların piyasaya sürümünün yasaklanması tedbirlerden biridir. Kanser yapan nitrozamin bileşiklerini tespit için numune örneği alınarak ölçümler yapılıyor sınırı aşanlara ilan ediliyor ve yasaklanmaktadır. Amerikan gıda ve ilaç birliği tansiyon ilaçlarından anjiotensin II reseptör blokerleri olan sartanların biri ile başlayan bu uyarıyı diğer sartanları araştırarak isimlerini yayınlamıştır. İlk valsartan sonra losartan ve en son irbesartan dâhil ederek genişletmiştir. FDA internet sitesinden bu uyarılara erişilebilmektedir. Türk halkının sağlığının korunması amaçlı sağlık bakanlığı FDA uyarılarını dikkate alıp ilaç sanayi kontrol yapılması zararlı kimyasalı tespiti edilen ve sınırın üzerinde nitrozamin bileşiği tespit edilen ilaçların toplatılması kararı kamu otoritesi olarak sağlık bakanlığı yetkilidir.

Avrupa Medikal Ajansı(EMA) tarafından spesifik halka yapısına sahip sartanlara dikkat edilmesini öneriyor. Tetrazol spesifik halka taşıyan sartanlar candesartan,irbesartan,losartan,olmesartan ve valsartan üretimi esnasında nitrozamine oluşumu kontaminasyonu potansiyeli daha yüksektir.Halka taşımayan eprosartan,azilsartan, ve telmisartan hariç tutuluyor.

Tüm ARB(sartanlar) ürünleri NDMA, NDEA veya NMBA nitrozamin bileşikleri ile kirlenme içermez, eczacılar geri çağırılmalardan etkilenmeyen temiz alternatif bir ilaç sağlayabilirler veya sağlık uzmanları aynı durumu tedavi eden orijinal ve temiz ilaçları önerebilirler. Bu ilaçların kontrolü nitrozamin bileşikleri ile kirlenme tespiti ve toksik düzeyi tespitinin sağlık bakanlığınca takip edilmektedir.

Sivil toplum kuruluşu olan Türk Kardiyoloji Derneği Hipertansiyon Çalışma Grubu olarak ticari kaygı taşımadan sadece toplum sağlığını korumak için bilimsel katkı ve uyarı görevimizi yerine getirmek için kamuoyunu bilgilendirmek, sağlık otoritelerine katkı sunmak için hipertansiyon bülteni çıkartmaya karar verdik.

Bu bültende ARB ve kanser ilişkisini Ankara Şehir Hastanesinden Prof.Dr.Sinan Aydoğdu, Diüretik ilaçların ciltte duyarlılığı ve cilt kanseri açısından yakın takibine ait değerlendirmeyi Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesinden Prof.Dr.Emine Gazi katkıları ile hazırladık.Katkısı olan herkese ve bize bu imkanı sunan TKD yönetim kuruluna teşekkür ediyorum.