.

Eşlik Eden Kardiyovasküler Tedavilerle Birlikte Relugolix ve Leuprolidin Etkinliği ve Güvenliği Üzerindeki Etkisi: İlerlemiş Prostat Kanserinde HERO Çalışmasından Alt Grup Analizi

Dr. Furkan Karahan

Eşlik Eden Kardiyovasküler Tedavilerle Birlikte Relugolix ve Leuprolidin Etkinliği ve Güvenliği Üzerindeki Etkisi: İlerlemiş Prostat Kanserinde HERO Çalışmasından Alt Grup Analizi

Impact of Concomitant Cardiovascular Therapies on Efficacy and Safety of Relugolix vs Leuprolide: Subgroup Analysis From HERO Study in Advanced Prostate Cancer (Shore et al. *Adv Ther*. 2023)

Dr. Furkan Karahan
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı

Giriş:
Kardiyovasküler (KV) olaylar, prostat kanserli (PK) hastalarda başlıca ölüm nedenlerinden biridir ve PK'li erkeklerin en az üçte ikisinin obezite, diyabet, hipertansiyon ve hiperlipidemi gibi bilinen KV risk faktörlerine sahip olduğu bilinmektedir. Luteinize edici hormon salgılatıcı hormon (LHRH) agonisti leuprolide'in PK'li erkeklerde KV olay riskini artırdığına dair çalışmalar mevcuttur. Daha önce yapılan bazı araştırmalar, LHRH antagonistleri kullananlarda majör kardiyovasküler ve serebrovasküler olay riskinin LHRH agonistlerine kıyasla belirgin şekilde daha düşük olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada, HERO çalışmasında eşzamanlı uygulanan kardiyovasküler tedavilerin LHRH agonisti (leuprolide) ve antagonisti (relugolix) tedavilerinin etkinliği ve güvenliği üzerindeki etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem:
HERO çalışması, ileri evre PK'li erkeklerde ilk oral GnRH antagonisti olan relugolix'i değerlendirmek amacıyla tasarlanmıştır. Toplam 934 erkek 2:1 oranında randomize edilerek bir gruba 360 mg yükleme dozu ardından günlük 120 mg oral relugolix, diğer gruba ise 48 hafta boyunca her 12 haftada bir subkutan leuprolid uygulanmıştır. Çalışmaya, histolojik veya sitolojik olarak doğrulanmış prostat adenokarsinomu tanısı olan ve en az 1 yıl androjen deprivasyon tedavisi alması gereken hastalar dahil edilmiştir. Ayrıca hastaların üç klinik tablodan birine sahip olması şart koşulmuştur: biyokimyasal (PSA) kanıtlı veya küratif amaçlı lokal primer tedavi sonrası klinik nüks, yeni tanı konmuş hormon duyarlı metastatik hastalık ya da küratif amaçlı lokal tedavi ile kontrol altına alınamayan ilerlemiş lokalize hastalık. Çalışma başlangıcından önceki 6 ay içinde majör advers kardiyovasküler olay (MACE) öyküsü olan hastalar dışlanmıştır.

Bulgular:
Çalışmada antihipertansiflerin %52,7, antitrombotiklerin %39,1 ve lipid düşürücü ajanların (LMA) %39,6 oranında kullanıldığı bildirilmiştir. Ana alt gruplarda, relugolix ve leuprolid için gözlenen kastrasyon oranları genel popülasyondaki sonuçlarla uyumlu bulunmuştur. En sık kullanılan ilaç sınıfları ve bireysel ajanlarda da benzer tutarlılık görülmüştür (örneğin losartan: %95,4 vs %80,6; amlodipin: %97,2 vs %85,5; metoprolol: %95,7 vs %86,9; asetilsalisilik asit: %97,0 vs %92,1; klopidogrel: %96,4 vs %86,7; simvastatin: %98,0 vs %87,3). Figür 1, eşzamanlı olarak antihipertansif, antitrombotik ve lipid düşürücü ilaç alan alt gruplarda 29. günden 48. haftaya kadar devam eden kastrasyon oranlarını göstermektedir.

Çalışma süresince bu ilaçları kullanan erkeklerde yan etki türleri genel popülasyonla büyük ölçüde benzer bulunmuştur. Ancak grade ≥ 3 ve ölümcül yan etkilerde bazı artışlar gözlenmiştir. Ölümcül yan etkilerin sıklığı, relugolix grubuna kıyasla leuprolid grubunda sayısal olarak daha yüksek saptanmıştır.
Faz 3 HERO çalışmasında relugolix, erkeklerin %96,7'sinde testosteronu kastrasyon seviyelerine baskılamış; leuprolid kolunda bu oran %88,8 bulunmuştur. Ayrıca relugolix ile leuprolid kıyaslandığında MACE riskinde %54 azalma saptanmıştır. Bu çalışmaya katılan erkeklerin %90'ından fazlasının en az bir KV risk faktörüne (yaşam tarzı faktörleri, komorbiditeler veya MACE öyküsü) sahip olduğu ve eşzamanlı en az bir KV ilaç kullandığı rapor edilmiştir.

Bu çalışmanın başlıca kısıtlılığı, HERO çalışmasına yalnızca tıbbi kastrasyon seçeneklerinin dahil edilmiş olmasıdır.

Sonuç:
Kılavuzlar, hormona duyarlı prostat kanseri olan hastalarda kastrasyon düzeyinde testosteron (<50 ng/dL) sağlamak için LHRH agonistleri, LHRH antagonistleri veya cerrahi kastrasyon (orşiektomi) önermektedir. Tıbbi kastrasyonun orşiektomiye kıyasla bazı klinik açıdan önemli yan etkiler için daha riskli olduğu bilinmektedir; ancak androjen deprivasyon tedavisi genellikle cerrahi kastrasyona tercih edilmektedir. Orşiektomi ise özellikle KV riski yüksek hastalarda bir seçenek olabilir.

Sonuç olarak, HERO çalışmasında relugolix, eş zamanlı KV ilaç kullanan PK hastalarında testosteronu genel popülasyonla tutarlı bir etkinlikle baskılamıştır. Relugolix ve leuprolid, eşlik eden KV ajanlarla birlikte verildiğinde genellikle iyi tolere edilmiş; ancak grade ≥ 3 ve ölümcül yan etkilerde bazı artışlar gözlenmiştir.

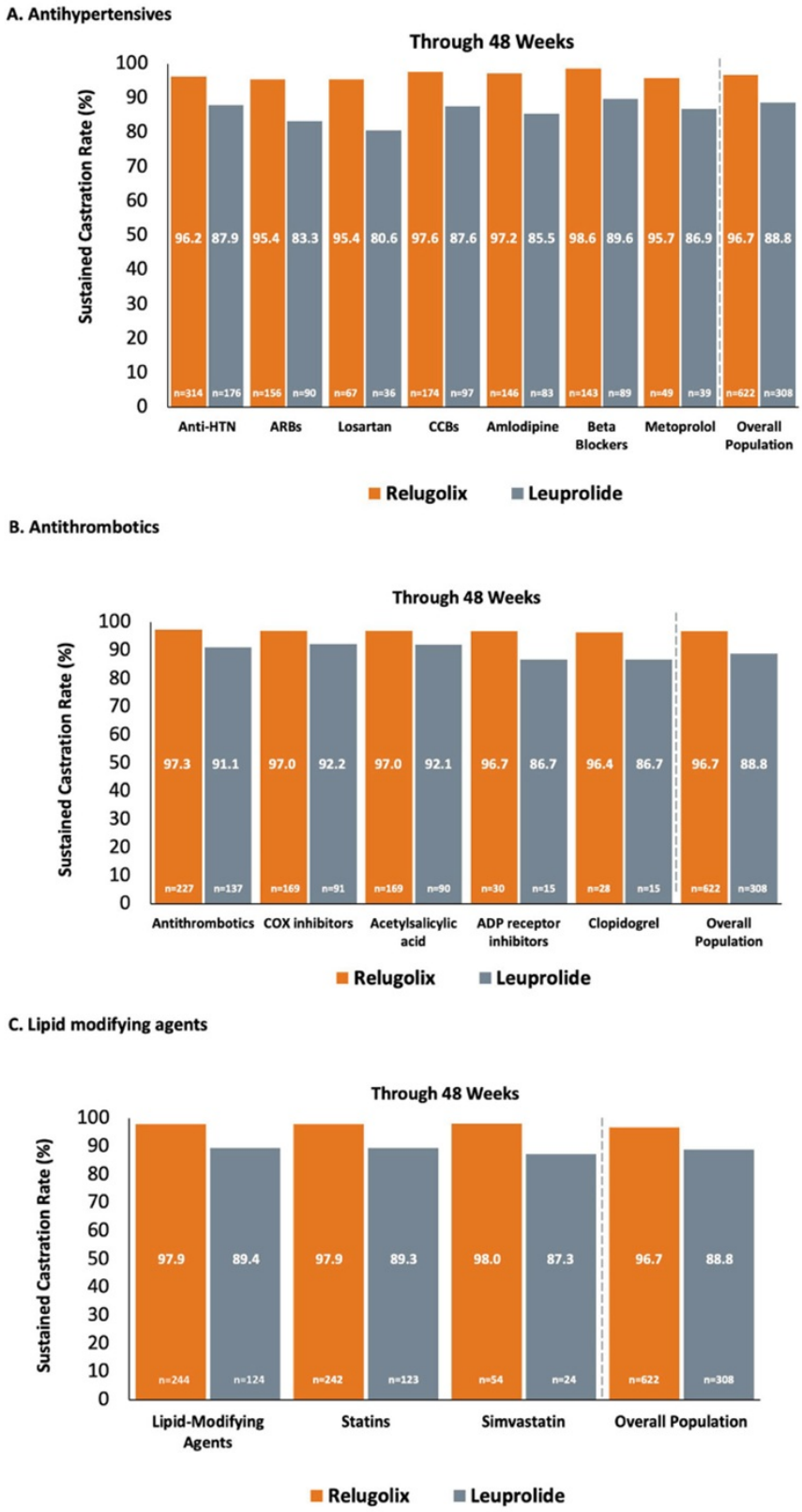

Fig. 1 Sustained castration rates from day 29 through week 48 for concomitant **a** antihypertensives, **b** antithrombotics, and **c** lipid-modifying agents. *Anti-HTN* antihypertensives, *ARBs* angiotensin receptor blockers, *CCBs* calcium channel blockers, *COX* cyclooxygenase, *ADP* adenosine diphosphate