

# Prostat Kanserli Hastalarda Degarelix ve Leuprolide Tedavilerinin Kardiyovasküler Sistem Açısından Güvenilirliği-PRONOUNCE Denemesi

Dr. Buse Çuvalcıoğlu

## Cardiovascular Safety of Degarelix Versus Leuprolide in Patients with Prostate Cancer

### Prostat Kanserli Hastalarda Degarelix ve Leuprolide Tedavilerinin Kardiyovasküler Sistem Açısından Güvenilirliği-PRONOUNCE Denemesi

Circulation. 2021;144(16):1295-1307. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056810

**Dr. Buse ÇUVALCIOĞLU**

Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği

Androjen deprivasyon terapisi (ADT); testosteron seviyelerini kastrasyon düzeyine düşürmek için yapılan medikal ve cerrahi (orşiektomi) tedaviler; on yıllardır ileri prostat kanseri tedavisinin temel taşı olmuştur. Medikal tedavi yöntemi olarak ise GnRH agonist ve antagonistleri kullanılmaktadır. Bu ajanlar luteinleştirici hormonu inhibe ederek, testosteron üretimini inhibe etmektedir. GnRH agonistleri antagonistlere kıyasla daha çok reçete edilmektedir. ADT tedavilerinin kullanımı artmış kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile ilişkilendirilmiştir. PRONOUNCE denemesi ise GnRH antagonistleri Degarelix ve GnRH agonisti Löprolid tedavilerinin 12 aylık süre içerisinde bilinen aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda majör advers kardiyovasküler (MACE) olayları araştırmak için başlatılmıştır. Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık, miyokardiyal enfarktüs (MI) öyküsü; karotis, koroner, ilyak, femoral veya popliteal arterlerin daha önce yapılan perkütan veya cerrahi revaskülarizasyonu; bu damarlarda anjiyografi veya karotis ultrason ile belgelenmiş %50'den fazla darlık öyküsü veya ayak bileği kol basınç indeksi < 0,9 olan periferik arter hastalığı olarak tanımlanmıştır.

PRONOUNCE çalışması, uluslararası, çok merkezli, prospektif, rastgele atama yapılan, açık etiketli bir denemedir. Ancak sonuçları değerlendiren nokta kararını veren hakemlerin bilgilendirilmeden gerçekleştiği bir çalışmadır. Çalışmada, 12 ülkede toplam 113 farklı merkezde yürütülmüştür. 545 uygun hasta, 1:1 oranında rasgele olarak seçilerek ya degarelix'in başlangıç dozu olan 240 mg subkutan enjeksiyon ile başlayıp ardından her 28 günde bir 80 mg'lik enjeksiyonlarla devam etmişlerdir ya da löprolid'in 22.5 mg'lik intramusküler enjeksiyonu ile başlayıp ardından 84 günde bir toplam 3 enjeksiyon olmak üzere devam etmişlerdir. Rastgele atama, başlangıç yaşına göre (< 75 veya ≥75 yaş) ve bölgeye göre (Kuzey Amerika veya diğer bölgeler) sabit 4'lü bloklar halinde yapılmıştır. İzlem eksikliği, degarelix grubundaki 32 hastada (%11,6) ve leuprolide grubundaki 24 hastada (%8,9) meydana geldi ve en yaygın nedenler advers olaylar (%4,4) ve onamın geri çekilmesi (%2,4). Çalışmanın ortalama yaşı (median) 73 yıldır; hastaların %44'ü 75 yaş ve üzerindeydi. Hastaların yaklaşık yarısı (%49,8) sınırlı prostat kanserine sahipti, dördte biri (%26,3) ileri hastalığa sahipti ve beşte biri (%20,4) metastatik hastalığa sahipti. Başlangıç ortanca testosteron seviyesi 330 ng/dL ve başlangıç ortanca prostat özgü antijen (PSA) seviyesi 12.83 ng/dL idi. Tüm nedenlere bağlı ölüm, MI veya inme gibi birincil birleşik sonuç, degarelix grubundaki 15 hastada (%5,5) ve löprolid grubundaki 11 hastada (%4,1) meydana geldi (tehlike oranı [HR], 1.28 [%95 Güven Aralığı (CI), 0.59-2.79]; P=0,53). Hastaneye yatış gerektiren anstabil anjina dahil majör advers kardiyovasküler olaylar, degarelix ile tedavi edilen 17 (%6,2) hastada ve löprolid ile tedavi edilen 15 (%5,6) hastada meydana geldi (HR, 1,07 [%95 CI, 0.53-2.13]). Olayların genel analizi değerlendirildiğinde, degarelix tedavisi verilen hastalarda 21 ve löprolid tedavisi verilen hastalarda 17 majör advers kardiyovasküler olay olduğunu gösterdi (olay oranı, 1.27 [%95 CI, 0.52-3.11]). HERO çalışmasında kullanılan geniş MedDRA MACE tanımına dayanan duyarlılık analizi, degarelix alan 14 hastada ve löprolid alan 20 hastada görüldü (HR, 0.67 [%95 CI, 0.34-1.32]). Kardiyovasküler ölüm, fatal olmayan miyokard enfarktüsü veya fatal olmayan inme degarelix grubundaki 9 hastada ve löprolid grubundaki 7 hastada meydana geldi (HR, 1.20 [%95 CI, 0.45-3.23]). Miyokard enfarktüsü sonucu için toplam 8 olay (HR, 1.59 [%95 CI, 0.38-6.67]) ve kardiyovasküler ölüm sonucu için toplam 6 olay (HR, 0.19 [%95 CI, 0.02-1.60]) bulunmaktadır. Hastalık ilerlemesi ise, degarelix atanmış 24 hastada ve löprolid atanmış 27 hastada meydana geldi (HR, 0.89 [%95 CI, 0.51-1.54]; Şekil 4). Testosteron düzeyinin kastrasyon seviyelerine (< 50 ng/dL veya < 1.73 nmol/L) 28. günde baskılanması, degarelix atanmış hastaların %96,6'sında ve löprolid atanmış hastaların %96,5'inde meydana geldi. 336. günde sürdürülen kastrasyon oranları gruplar arasında benzerdi; degarelix için %93,6 ve löprolid için %94,8, ancak 336. güne kadar derin kastrasyon (< 20 ng/dL) oranları, degarelix atanmış hastaların %80'inde ve löprolid atanmış hastaların %67,8'inde gözlemlendi (log-rank testi için P=0,0003).

PRONOUNCE denemesinin önemli sınırlamaları vardı. Çalışmada beklenenden daha düşük katılım ve öngörülenden daha düşük olay sayısı görülmesi, geniş güven aralıklarına ve degarelix ile löprolid arasındaki kardiyovasküler güvenlik karşılaştırmasını erken sonlandırmaya neden oldu. Denemenin açık etiketli olması farklı tedavi veya olay belirleme olasılığına yol açmış olsa da, birincil sonuç kör bir şekilde değerlendirildi. PRONOUNCE çalışmasının en benzersiz bir yönü ise, hastaların düzenli olarak bir kardiyologun takibinde olmalarıydı. PRONOUNCE, prostat kanserli hastalarda bir GnRH antagonist ile bir GnRH agonistin kardiyovasküler güvenirliliği üzerine ileriye dönük olarak yapılan uluslararası ilk rastgele klinik denemedir. Bununla birlikte ürologlar, onkologlar ve kardiyologlar arasındaki çok disiplinli işbirliğinin kanser tedavilerinin kardiyovasküler sonuçları üzerindeki etkisini değerlendirmeyi amaçlayan bir model sunmuştur. Prostat kanserli

hastalarda ve mevcut aterosklerotik kardiyovasküler hastalığa sahip hastalarda gerçekleştirilen bu uluslararası, çok merkezli, prospektif, rastgele atanmış, açık etiketli ancak sonuçların değerlendirmesinde bilgilendirilen hakemlerin bulunduğu denemede, GnRH antagonisti degarelix ile GnRH agonisti löprolid karşılaştırıldığında 1 yıl içinde majör kardiyovasküler olay oranlarında belirgin fark gözlenmemiş, GnRH antagonisti ve agonistlerin göreceli kardiyovasküler güvenliği konusunda belirgin bir çözüme varılamamıştır.