

Esiste un differente impatto del degarelix versus LHRH agonisti sulla sicurezza cardiovascolare? evidenze da studi randomizzati e real world



A cura di:

A. Sciarra
Dipartimento Materno infantile e Scienze Urologiche
Gruppo Multidisciplinare Tumore della Prostata
Università La Sapienza di Roma

PREMESSA

La terapia di deprivazione androgenica (ADT) rappresenta ancora la terapia sistemica di base per la gestione del carcinoma prostatico (CaP) ormono sensibile (HS), anche se farmaci ad azione ormonale di nuova generazione ed i taxani sono stati introdotti in tempi recenti. Gli agonisti LHRH sono al momento la forma di ADT maggiormente utilizzata in Italia ed Europa, in associazione con un antiandrogeno puro unicamente nella prima dose, per bloccare l'effetto di flare up momentaneo del testosterone. Questo flare del testosterone potrebbe avere effetti negativi in pazienti ad alto rischio come, dolore osseo, ostruzione cervico-uretrale, complicanze cardiovascolari (1-4). L'antagonista GnRH degarelix produce un rapido decremento del testosterone sierico senza flare iniziale ed e' una seconda forma di ADT utilizzabile come da linee guida. Le linee guida della societa' europea di urologia (EAU) (5) sottolineano la mancanza di dati significativi oltre i 12 mesi per un confronto diretto e randomizzato fra LHRH analoghi e degarelix in termini di risultati oncologici e sopravvivenza, cosi' da non poter sostenere un vantaggio oncologico di un composto sugli altri.

Sicurezza cardiovascolare e castrazione farmacologica

In generale la riduzione età'- correlata del testosterone negli uomini e' possibile causa di un aumentato rischio di ipertensione ed eventi cardiovascolari (CVD). Il testosterone e' in grado di attivare i pathways sia della vasodilatazione che vasostrizione ma risulta piu' pro-ipertensivo (6). La riduzione dei livelli di testosterone puo' favorire una sindrome metabolica con obesita' ed ipertensione (6-13). Alcuni studi osservazionali hanno descritto una correlazione inversa fra livelli di testosterone sierico e rischio CVD.

Impatto del degarelix versus LHRH agonisti in termini di sicurezza CV: evidenze da studi randomizzati

Otto studi randomizzati sulla popolazione con CaP localmente avanzato o metastatico hanno confrontato l'azione del degarelix versus LHRH agonisti anche in termini di CVD (14-20). Solo in uno di questi trials (15) la determinazione degli eventi CV era l'endpoint primario. Nello studio randomizzato di Margel (15) su 80 soggetti con CaP e CVD pre-esistenti, un'analisi limitata a 12 mesi ha mostrato nuovi eventi CV nel 5% dei casi con degarelix versus 33% con LHRH agonisti ad una mediana di 8.8 mesi ($p=0.001$). In una metanalisi (16) su tutti gli 8 studi, il degarelix risultava associato ad un piu' basso tasso di eventi CV (RR 0.52; 95% CI 0.34-0.80; $p=0.003$). Il follow-up risultava notevolmente limitato in tutti gli studi, in particolare 3 mesi in 3 studi e 12-24 mesi nei restanti 5 studi. In una metanalisi piu' recente (17) risulta incluso anche lo studio CS35A dove i dati sono presentati solo come abstract e lo studio HERO dove in sostituzione del degarelix e' utilizzato il relugolix come GnRH antagonista. L'analisi (17) mostra una percentuale di eventi CV del 6.5% con LHRH agonisti e 3.4% con GnRH antagonisti (RR 0.57; 95% CI 0.39-0.81).

In generale l'analisi degli studi randomizzati e' limitata ad un follow-up breve fino a 12 mesi e consente di evidenziare un vantaggio del degarelix su LHRH agonisti in termini di sicurezza CVD solo nel breve termine.

Impatto del degarelix versus LHRH agonisti in termini di sicurezza CV: evidenze da studi di real world

Alcuni recenti studi permettono di analizzare questo confronto in un setting di normale pratica clinica o real world. Davey (18) ha riportato i dati dalla pratica comune in UK dal 2010 al 2017 su 9081 Cap sottoposti ad ADT. L'analisi per prima cosa conferma come la maggior parte di pazienti sottoposti ad ADT (8980 casi) esegue una terapia con LHRH agonisti e solo una forte minoranza (101 casi) con degarelix. Anche nella normale pratica clinica la percentuale di eventi CV (infarto miocardico, aritmia, scompenso cardiaco) e' risultata inferiore con degarelix versus LHRH agonisti (6.9% versus 17.7%; RR 0.39; 95% CI 0.19-0.79; $p=0.01$) ed in particolare l'incidenza di scompenso cardiaco ed aritmie risultava molto basso nel gruppo trattato con degarelix.

Perrone (19) ha pubblicato dati osservazionali retrospettivi sulla pratica italiana in 9785 CaP. Ancora una volta il 93.6% dei casi (9158) era trattato con LHRH agonisti e solo il 6.4% (627) con degarelix. La maggior parte dei pazienti aveva al basale una ipertensione ed il gruppo trattato con LHRH agonisti era significativamente piu' anziano (media 76.9 anni versus 74.8 anni). A 33 mesi mediani di follow-up, l'incidenza di nuovi eventi CV era superiore nel gruppo trattato con LHRH agonisti (8.8 versus 6.2 casi per 100 persone-anno; $p=0.002$) rispetto a quanti trattati con degarelix. Il degarelix risultava associato ad una riduzione del rischio di nuovi eventi CV indipendentemente dalla precedente storia di CVD.

Nell'analisi di George (20) su 5 nazioni europee ad un follow-up di 1.2-1.8 anni e quella di Hupe (21) per la sola Germania, i dati non hanno mostrato significativi aumenti di rischio CV in entrambe i trattamenti LHRH agonisti e degarelix (George: HR 1.25; 95% CI 0.96,1.61).

Analisi critica dei dati

Un differente meccanismo per ottenere la castrazione del testosterone fra degarelix e LHRH agonisti potrebbe influenzare una differente incidenza di CVD

La riduzione dell'FSH presente nel trattamento con degarelix e non con LHRH agonisti potrebbe ridurre il rischio di aterosclerosi vascolare ed eventi CD ma i dati risultano solo sperimentali e non clinici.

Un'analisi randomizzata di confronto fra i due gruppi sulla stessa popolazione, rappresenta il setting migliore per evidenziare differenze significative in termini di sicurezza CV. Solo 8 trials rispondono a questi requisiti con importanti limitazioni: un solo studio ha come endpoint primario la sicurezza cardiovascolare; il follow-up è estremamente limitato da 3-4 mesi a 12 mesi, pre-esistenti CVD non sono adeguatamente descritti. Tenendo conto di queste limitazioni l'analisi di questi studi e di metanalisi, relative evidenzia una riduzione di rischio CV con degarelix versus LHRH agonisti nel breve termine

Il setting real world può rappresentare una successiva verifica in pratica clinica dei dati provenienti dagli studi randomizzati. Tuttavia questi studi possono avere bias rilevanti quali in particolare l'enorme differenza di partecipanti a favore di una terapia con LHRH analoghi in più del 90% dei casi. Inoltre non è ben chiaro se le due popolazioni sono adeguatamente bilanciate in termini di caratteristiche di partenza sul rischio CV e sullo stadio della malattia (M0 o M1). L'analisi real world fornisce dati contrastanti fra nessuna differenza significativa ed una riduzione di rischio CV a favore del degarelix, sempre su un breve termine temporale

Considerando che attualmente la raccomandazione per il trattamento sistemico del Cap metastatico HS considera la castrazione farmacologica associata a cicli di chemioterapia con docetaxel od alla terapia cronica con agenti ormonali di nuova generazione (enzalutamide, abiraterone od apalutamide), un'analisi della sicurezza CV con la sola monoterapia con GnRH versus LHRH agonisti potrebbe essere superata da dati ottenuti nella combinazione terapeutica.

Confronto fra degarelix e LHRH agonisti in termini di rischio CVD

Confronto fra gruppi	HR/RR (95% CI) CVD risk
Degarelix versus LHRH agonisti in randomizzati trials (pooled analysis) - Abufaray et al (16) - Cime et al (17)	RR 0.52; (0.34-0.80); p=0.003 (I ² = 42%) RR 0.52; (0.28-0.97) (I ² = 21%)
Degarelix versus LHRH agonisti in real-world Davey et al (18) Perrone et al (19) Gincy et al	HR 0.39 (0.19-0.79); p=0.01 HR 0.76 (0.60-0.95); p=0.018 HR 1.25 (0.96-1.61); p> 0.05

Bibliografia

1. Morote, J., et al. Individual variations of serum testosterone in patients with prostate cancer receiving androgen deprivation therapy. *BJU Int*, 2009. 103: 332.
2. Pickles, T., et al. Incomplete testosterone suppression with luteinizing hormone-releasing hormone agonists: does it happen and does it matter? *BJU Int*, 2012. 110: E500.
3. Klotz, L., et al. MP74-01 Nadir testosterone within first year of androgen-deprivation therapy (ADT) predicts for time to castration-resistant progression: a secondary analysis of the PR-7 trial of intermittent versus continuous ADT. *J Clin Oncol*, 33: 1151.
4. Buble, G.J. Is the flare phenomenon clinically significant? *Urology*, 2001. 58: 5.
5. N. Mottet (Chair), P. Cornford (Vice-chair), R.C.N. van den Bergh, E. Briers (Patient Representative), M. De Santis, S. Fanti, S. Gillessen, J. Grummet, A.M. Henry, T.B. Lam, M.D. Mason, T.H. van der Kwast, H.G. van der Poel, O. Rouvière, I.G. Schoots, D. Tilki, T. Wiegel Guidelines Associates: T. Van den Broeck, M. Cumberbatch, N. Fossati, G. Gandaglia, N. Grivas, M. Lardas, M. Liew, L. Moris, D.E. Oprea-Lager, P-P.M. Willemse. European urological association guidelines. Prostate cancer 2020. <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/#11>
6. Qu M, Feng C, Wang X, Gu Y, Shang X, Zhou Y, Xiong C, Li H. Association of serum testosterone and luteinizing hormone with blood pressure and risk of cardiovascular disease in middle-aged and elderly men. *J. Amer Heart Ass* 2021 in press 10:e019559. DOI: 10.1161/JAHA.120.019559
7. Kelly DM, Jones TH. Testosterone: a metabolic hormone in health and disease. *J Endocrinol*. 2013;217:R25–R45. DOI: 10.1530/JOE-12-0455.
8. Khaw KT, Barrett-Connor E. Blood pressure and endogenous testosterone in men: an inverse relationship. *J Hypertens*. 1988;6:329–332. DOI: 10.1097/00004 872-198804000-00010.
9. Corona G, Rastrelli G, Di Pasquale G, Sforza A, Mannucci E, Maggi M. Endogenous testosterone levels and cardiovascular risk: meta-analysis of observational studies. *J Sex Med*. 2018;15:1260–1271.
10. Zhang X, Pawlikowski M, Olivo-Marston S, Williams KP, Bower JK, Felix AS. Ten-years cardiovascular risk among cancer survivors: the national health and nutrition examination survey. *PlosONE* 2021 in press <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247919>
11. Sun L, Parikh RB, Hubbard RA, Takvorian SU. Assessment and management of cardiovascular risk factors among US Veterans with prostate cancer. *JAMA Network Open*. 2021;4(2):e210070. doi:10.1001/jama-networkopen.2021.0070
12. Kim DK, Lee HS, Park JY, Kim JW, Ha JS. Does androgen-deprivation therapy increase the risk of ischemic cardiovascular and cerebrovascular diseases in patients with prostate cancer? A nationwide population-based cohort study. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* (2021) 147:1217–1226
13. Higano CS. Cardiovascular disease and androgen axis-targeted drugs for prostate cancer. *NEJM Jun* 4;382(23):2257-2259.
14. Sciarra A, Fasulo A, Ciardi A, Petrangeli E, Gentilucci A, Maggi M, Innocenzi M, Pierella F, Gentile V, Salciccia S, Cattarino S. A meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials with degarelix versus gonadotropin-releasing hormone agonists for advanced prostate cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Jul;95(27):e3845. doi: 10.1097/MD.0000000000003845
15. Margel D et al. Cardiovascular morbidity in randomized trial comparing GnRH agonist and antagonist among patients with advanced prostate cancer and preexisting cardiovascular diseases. *J urol* 2019; 202: 1199-1218
16. Aburafay M, Iwata T, Kimura S, Haddad A, Al-Ani H, Abusubaih L, Moschini M, Briganti A. Differential impact of GNRH antagonists versus agonist on clinical safety and oncologic outcomes on patients with metasta-

tic prostate cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Urol*. 2021 Jan;79(1):44-53. doi: 10.1016/j.eururo.2020.06.002.

17. Cirne F, Aghel N, Petropoulos JA, Klotz L. the cardiovascular effects of GNRH antagonists in men with prostate cancer. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2021 Jan 20;pvab005.
18. doi: 10.1093/ehjcvp/pvab005.
19. Davey P, Kirby MG. Cardiovascular risk profiles of GNRH agonists and antagonists: real world analysis from UK general practice. *World j Urol* 2021 Feb;39(2):307-315. doi: 10.1007/s00345-020-03433-3
20. Perrone V, Degli Esposti L, Giacomini E, Veronesi C, Blini V, Oderda M. Cardiovascular Risk Profile in Prostate Cancer Patients Treated with GnRH Agonists versus Antagonists: An Italian Real-World Analysis. *Ther Clin Risk Manag*. 2020 May 7;16:393-401. doi: 10.2147/TCRM.S249208. PMID: 32440137; PMCID:PMC7216299.
21. George G, Garmo H, Scalteux LM. Risk of cardiovascular disease following GNRH agonists vs antagonists in prostate cancer. Real World evidence from five databases. *Int. J. Cancer*. 2021;148:2203–2211.in press.
22. Hupe MC, Hammerer P, Ketz M, Kossack N, Colling C, Merseburger AS (2018) Retrospective analysis of patients with prostate cancer initiating GnRH agonists/antagonists therapy using a German claims database: epidemiological and patient outcomes. *Front Oncol* 8:543
23. Rosario DJ, Davey P, Green J et al (2016) The role of gonadotrophin- releasing hormone antagonists in the treatment of patients with advanced hormone-dependent prostate cancer in the UK. *World J Urol* 34(12):1601–1609