

Do gonadotropin-releasing hormone antagonists have a lower risk of cardiovascular complications in comparison to agonists?

Pôsobia antagonisty gonadoliberínu menej negatívne na kardiovaskulárny systém v porovnaní s agonistami?

Valášková Z¹, Hulín I¹, Fillo J², El-Hassoun O³, Mladosičová B¹

¹Oddelenie klinickej patofyziológie LFUK v Bratislave, Slovenská republika

Valaskova Z, Hulin I, Fillo J, El-Hassoun O, Mladosičova B. **Do gonadotropin-releasing hormone antagonists have a lower risk of cardiovascular complications in comparison to agonists?** Cardiology Lett. 2018;27(5):242–248

Abstract. Several studies have shown that the decreased testosterone levels in patients with prostate cancer who undergo androgen deprivation therapy with gonadotropin releasing hormone (GnRH) agonists can have increased risk of cardiovascular complications. The assumption that GnRH antagonists have a lower cardiovascular risk in comparison to agonists is not definitely demonstrated. It appears that therapy of hormone sensitive prostate cancer with GnRH antagonists is favourable in patients with higher cardiovascular risk or a positive history of cardiovascular disease. This paper provides an update from clinical studies dealing with the cardiotoxicity of GnRH antagonists and agonists. Tab. 1, Ref. 41, on-line full text (Free, PDF) [www. cardiologyletters.sk](http://www.cardiologyletters.sk)
Key words: agonists GnRH – antagonists GnRH – cardiovascular risk – follicle-stimulating hormone – gonadotropin-releasing hormone

Valášková Z, Hulín I, Fillo J, El-Hassoun O, Mladosičová B. **Pôsobia antagonisty gonadoliberínu menej negatívne na kardiovaskulárny systém v porovnaní s agonistami?** Cardiology Lett. 2018;27(5):242–248

Abstrakt. Zníženie hladín testosterónu u pacientov s karcinómom prostaty, ktorí podstupujú androgén deprivačnú terapiu agonistami gonadoliberínu, môže byť spojené so zvýšeným rizikom kardiovaskulárnych príhod. Predpoklad, že antagonisty gonadoliberínu pôsobia menej negatívne na kardiovaskulárny systém v porovnaní s agonistami nie je definitívne potvrdený. Zdá sa, že liečba hormón senzitívneho karcinómu prostaty antagonistami gonadoliberínu môže byť vhodnejšia pre pacientov s kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi alebo s anamnézou kardiovaskulárnych ochorení. V našej práci sumarizujeme aktuálne poznatky z klinických štúdií, ktoré riešia kardiotoxicitu antagonistov a agonistov gonadoliberínu. Tab. 1, Lit. 41, on-line full text (Free, PDF) [www. cardiologyletters.sk](http://www.cardiologyletters.sk)

Kľúčové slová: agonisty gonadoliberínu – antagonisty gonadoliberínu – kardiovaskulárne riziko – folikulo-stimulačný hormón – gonadoliberín

Analytický vstup do problému

Vznik a rast karcinómu prostaty je závislý od androgénov. Hypofýza produkuje gonadoliberín (GnRH, známy aj ako hormón uvoľňujúci luteinizačný hormón – LHRH), ktorý

riadi uvoľňovanie luteinizačného (LH) a folikulo-stimulačného hormónu (FSH). Tieto hormóny ovplyvňujú tvorbu testosterónu v testes. Základom androgén deprivačnej terapie (ADT) je blokovanie tvorby testosterónu kastráciou – chirurgickou (bilaterálna orchiektómia) alebo me-

Z ¹Oddelenia klinickej patofyziológie LF UK v Bratislave, ²Urologickej kliniky LF UK a UNB, Bratislava a ³Ústavu histológie a embryológie LF UK v Bratislave, Slovenská republika

Do redakcie došlo dňa 16. októbra 2018; prijaté dňa 18. októbra 2018

Adresa pre korešpondenciu: prof. MUDr. Beata Mladosičová, PhD., Ústav patologickej fyziológie LF UK v Bratislave, Sasinkova 4, 811 08 Bratislava, Slovenská republika, e-mail: beata.mladosičova@fmed.uniba.sk

dikamentóznou (podávanie agonistov alebo antagonistov LHRH, antiandrogénov).

V roku 2010 American Heart Association upozornila na možnú súvislosť medzi ADT a nežiaducimi kardiovaskulárnymi (KV) príhodami (1). Európska asociácia urológie vo svojich usmerneniach pri karcinóme prostaty z roku 2013 uviedla, že je potrebné venovať osobitnú pozornosť pomeru benefit vs. riziko ADT u pacientov ohrozených KV udalosťami (2). ADT môže zhoršovať existujúce KV rizikové faktory a prispievať k ich manifestácii počas a po liečbe.

Za dôvod negatívneho pôsobenia ADT na kardiovaskulárny systém (KVS) sa donedávna považoval iba pokles testosterónu. U mužov s nedostatkom testosterónu sa objavuje abnormálny lipidový profil, zvýšenie prozápalových faktorov, hypertenzia, inzulínová rezistencia a endotelová dysfunkcia. V súčasnosti nie je jasne definovaný rozsah negatívneho účinku ADT na KVS. Rôzne typy ADT zasahujú aj hladiny FSH a LHRH.

Agonisty LHRH môžu zvyšovať riziko infarktu myokardu a náhlej kardiálnej smrti (3, 4). Niektoré klinické štúdie preukázali, že antagonisty LHRH, napríklad degarelix, ponúkajú prežívanie bez progresie (5) s potenciálne zníženým rizikom KV morbiditu (6). V predklinickom „myšacom modeli“ liečba antagonistom LHRH počas štyroch mesiacov vytvorila najmenšie aterosklerotické lézie v porovnaní s agonistami LHRH a orchiektómiou (7). Antagonisty sa tiež spájajú so zníženým rizikom výskytu KV príhod u mužov s preexistujúcim ochorením KVS v porovnaní s agonistami (8).

Hypotéza, že antagonisty LHRH pôsobia menej negatívne na KVS nie je definitívne potvrdená (9). Porovnávanie kardiotoxicity agonistov a antagonistov LHRH je oblasťou intenzívne prebiehajúcich štúdií. Toto je náš pokus o sumarizáciu poznatkov o KV komplikáciách, ktoré boli zistené u pacientov užívajúcich agonistov LHRH a u pacientov, ktorí boli na liečbe antagonistami LHRH.

Zmeny hladín hormónov spôsobené agonistami a antagonistami LHRH

Odlišné formy ADT majú rozdielne účinky na hladiny hormónov (**tabuľka 1**). Agonisty LHRH sa viažu na receptory LHRH a na začiatku vedú k výraznému zvýšeniu FSH, LH, testosterónu a DHT, ale po jednom až troch týždňoch liečby suprimujú testosterón na < 0,5 ng/ml (< 1,7 nmol/l). Časť skupiny pacientov (5 – 17 %) užívajúcich agonisty LHRH nedosahuje kastrčné hladiny testosterónu. Antagonista LHRH degarelix dosiahne kastrčné hladiny testosterónu v sére (0,5 ng/ml alebo menej) v priebehu jedného až troch dní po podaní bez počiatočného testosterónového „vzplanutia“ oproti agonistom (11). V randomizovanej kontrolovanej štúdii LHRH antagonista degarelix a LHRH agonista leuprolid spôsobili podobné maximálne potlačenie sérových hladín testosterónu.

Štúdie s označenými analógmi LHRH zistili akumuláciu týchto látok primárne v pečeni, obličkách a v hypofýze. Receptor LHRH je relatívne vysoko exprimovaný v hypofýze, prsníku, prostate, obličkách, týmuse, lymfocytoch a na nižších úrovniach aj v rôznych iných orgánoch. Detekcia receptorov LHRH v týchto tkanivách naznačuje, že agonisty LHRH môžu mať priame účinky aj na periférne ciele, ale ich úloha v extrapituitárnych tkanivách nie je známa (12). V ostatných rokoch vzniká potreba definovania pôsobenia a významu signálov LHRH, FSH a ich receptorov v srdci a cievach (13).

Klinické štúdie o kardiovaskulárnom riziku agonistov LHRH

Pri hodnotení kardiotoxicity jednotlivých foriem ADT je problém, že autori nielen v starších štúdiách dávali všetky modalities ADT do jednej skupiny a hodnotili KV riziko pacientov s hormonálnou terapiou vs. pacienti bez ADT.

Štúdia Keating et al. (3) je jednou z prvých štúdií skúmajúcich KV riziko agonistov LHRH. Táto observačná štúdia zahŕňala 73 196 mužov s karcinómom prostaty. Muži, ktorí boli liečení agonistami LHRH, mali 16 % nárast koronárnych ochorení srdca, 11 % nárast infarktu myokardu (IM) a 16 % nárast náhlej kardiálnej smrti v porovnaní s pacientmi bez hormonálnej liečby (3). Zaujímavé je, že vyšší výskyt kardiovaskulárnych ochorení (KVO) sa pozoroval pri krátkodobej (1 – 4-mesačnej) expozícii agonistom LHRH a riziko sa nezvyšovalo s dlhším trvaním liečby.

Autori Scaileux et al. (14) vychádzali z predpokladu, že KV riziko sa odlišuje pri rôznych modalitách ADT, a preto porovnávali účinky rôznych ADT na KV morbiditu a mortalitu u pacientov s karcinómom prostaty. Zamerali sa konkrétne na

Tabuľka 1 Typy androgén deprivácie a ich vzťah k zmenám hormonálnych hladín. Prvá šípka znázorňuje začiatkové účinky terapie na hladinu hormónu, kým druhá a tretia šípka naznačujú sekundárny a terciárny účinok terapie (modifikované podľa 10)

Table 1 Androgen deprivation therapy and their relationship to hormonal changes. The first arrow indicate initial effects while the second and the third arrow indicate secondary and tertiary effect (modified according to 10)

Typ ADT (Type of ADT)	Hormón (Hormone)		
	Testosterón (Testosterone)	LHRH (GnRH)	FSH
LHRH agonista (GnRH agonist)	↑↓	Potenciálne hyperaktívne LHRH downstream účinky (Potentially hyperactive GnRH downstream effects)	↑↓↑
LHRH antagonista (GnRH antagonist)	↓	Blokáda receptorov pre LHRH a jeho downstream efektov (Blockade of receptors for GnRH and its downstream effects)	↓

ADT – androgén deprivácia (androgen deprivation therapy), FSH – folikulo-stimulačný hormón (follicle-stimulating hormone), LHRH – gonadoliberín (GnRH – gonadotropin-releasing hormone)

koronárne a cerebrovaskulárne riziko, KV úmrtnosť a celkovú úmrtnosť. Zahrnuli také randomizované kontrolované štúdie (RCT) a observačné štúdie, ktoré porovnávali najmenej jeden typ ADT s inou liečbou alebo s placebom a výsledky obsahovali údaje o KV príhode alebo úmrtnosť zo všetkých príčin. Priama metaanalýza ukázala, že antiandrogény boli spojené s 30 % znížením rizika IM v porovnaní s agonistami LHRH (RR, 0,70 [0,54 – 0,91]). Kombinovaná androgénna blokáda bola spojená s 10 % poklesom celkovej mortality v porovnaní s agonistom LHRH (RR, 0,90 [0,82 – 1,00]).

Bosco et al. (15) sa pozreli na fatálne aj nefatálne KV riziko. Preukázali asociáciu medzi agonistami LHRH a nefatálnym/fatálnym IM RR: 1,57 (95 % CI, 1,26 – 1,94), respektíve mozgovou mŕtvicou RR: 1,51 (95 % CI, 1,24 – 1,84). Zvýšené riziko porúch vedenia u pacientov s preexistujúcim KVO (HR = 3,11, 95 % CI: 1,22 – 7,91) vs. u pacientov bez preexistujúceho KVO (HR = 1,08, 95 % CI: 0,57, 2,03). Išlo o metaanalýzu ôsmich observačných štúdií porovnávajúcich pacientov bez ADT a pacientov s orchiektómiou, agonistami LHRH alebo antiandrogénmi. Tieto metaanalýzy poukázali na silnú nekonzistenciu v štúdiách, definícia KVO zahŕňala širokú škálu ochorení (napríklad ochorenie koronárnych artérií, hlboká žilová trombóza, ktoré majú odlišnú patofyziológiu), údaje rôznych typov ADT sa väčšinou spájali ako súhrnne ADT (14). Na základe tejto metaanalýzy (15) sa však zdá, že agonisty LHRH a orchiektómia majú podobné účinky na nefatálne KV udalosti.

Otvorená je aj otázka, či sa zvýšené riziko KV príhod pri agonistoch premieta aj do zvýšenej KV mortality. Metaanalýza ôsmich randomizovaných štúdií nenašla žiadny dôkaz o zvýšených fatálnych srdcových príhodách u mužov randomizovaných k agonistom LHRH (16). Metaanalýza Albertsen et al. (6) založená na šiestich RCT porovnávajúcich účinnosť liečby LHRH agonistov a antagonistov zistila vyššiu mortalitu zo všetkých príčin u mužov s preexistujúcim KVO a na LHRH agonistickej liečbe. Opäť sa stretávame s obmedzením, že štúdie o fatálnych príhodách neskúmali priamo agonistov alebo antagonistov, ale modalitu ADT spojili do systematických prehľadov a metaanalýz (17, 18). Vyššie spomínaná metaanalýza Bosco et al. (15) použitím údajov z observačných štúdií preukázala aj zvýšené riziko fatálnych IM a cievnej mozgovej príhody pri agonistoch LHRH. Podľa autorov si však treba uvedomiť, že RCT často nehodnotia nefatálne udalosti a niektoré observačné štúdie nerozlišujú medzi fatálnymi a nefatálnymi udalosťami. Navyše muži zaradení do RCT sú zdraví ako všeobecná populácia, a preto možno predpokladať, že budú mať menej fatálnych udalostí súvisiacich s KVO (19).

Štúdia O'Farrell et al. (20) bola jedinečná v tom, že autori mali prístup k registru liekov a definovali typ a trvanie ADT, ako aj anamnézu KV zdravia pacientov. Títo autori analyzovali KV riziko u 41 362 mužov s určitým typom ADT + karcinóm prostaty vs. 187 785 mužov bez karcinómu. Štúdia

preukázala zvýšené riziko vzniku ochorení KVS u mužov s karcinómom prostaty a liečených agonistami LHRH (HR 1,21, 95 % CI 1,18 – 1,25) vs. kontrolná skupina mužov bez karcinómu (20).

V ostatných rokoch pri riešení kardiotoxicity ADT vznikajú štúdie, ktoré síce už rozlišujú typy ADT, ale skôr skúmajú či existuje rozdiel v KV riziku pri chemickej kastrácii agonistami LHRH a chirurgickej kastrácii (21 – 24). Komparačná štúdia efektivity liečby zistila vyššie riziko KVO u mužov liečených agonistom LHRH a nižšie KV riziko u pacientov liečených orchiektómiou (22). Iné štúdie zistili porovnateľné riziko KVO po liečbe agonistami LHRH a po chirurgickej kastrácii u pacientov s karcinómom prostaty (24). Napríklad v nedávnej štúdii autorov Thomsen et al. (24) boli analyzované incidencia alebo fatálne KV udalosti u pacientov po liečbe agonistov LHRH v porovnaní s orchiektómiou. Pravdepodobnosť KVO po liečbe agonistami LHRH bola porovnateľná s orchiektómiou (pomer rizika 1,02, 95 % CI 0,96 – 1,09). Pravdepodobnosť vzniku KVO bola podobná počas 10 rokov u mužov po agonistoch LHRH 0,56 (95 % CI 0,55 – 0,57) vs. 0,52 (95 % CI 0,50 – 0,54) u mužov po orchiektómii. Významným obmedzením tejto štúdie bola skutočnosť, že mladší pacienti s nižšou komorbiditou a menej pokročilým karcinómom prostaty dostali liečbu agonistami LHRH.

Dynamiku KV udalostí opísali Chen et al. (23) u celkovo 11 137 pacientov, ktorí boli liečení agonistami LHRH a u 3 578 pacientov, ktorí podstúpili bilaterálnu orchiektómiu. Obe skupiny mali podobné riziko ischemických KV príhod – IM, cievna mozgová príhoda (pomer rizika 1,16, 95 % CI, 0,97 – 1,38) počas strednej doby sledovania 3,3 roka. Počas prvého 1,5 roka sledovania však došlo k vyššiemu výskytu ischemických udalostí v skupine s orchiektómiou v porovnaní s agonistami LHRH (pomer rizika 1,40; 95 % CI, 1,04 až 1,88), najmä u pacientov vo veku ≥ 65 rokov, ktorí mali hypertenziu, skóre indexu komorbidít Charlesona ≥ 3 a mali predchádzajúcu anamnézu IM, cievnej mozgovej príhody alebo koronárnej choroby srdca (23).

Antagonisty LHRH a riziko kardiovaskulárnych ochorení

Antagonisty LHRH (GnRH) receptorov viažuce sa na GnRH receptory v hypofýze sú novším typom endokrinnnej liečby. Blokádou prirodzeného GnRH zabraňujú vzostupu FSH a LH. Po ich podaní dochádza k rýchlejšiemu poklesu hladín testosterónu v porovnaní s analógmi LHRH. Antagonista degarelix schválila FDA v roku 2008 a EMEA, a to pre liečbu pokročilého karcinómu prostaty. Klinické štúdie sa uskutočňujú aj s ďalšími antagonistami LHRH, napríklad abarelixom, cetorelixom a ďalšími. Aj keď bol farmakologický profil týchto farmák prísľubom menšieho KV rizika, na

základe štúdia najnovších analýz a pre multiplikované vzťahy sú opakované úvahy opodstatnené.

Stále existuje málo informácií o KV pôsobení antagonistov LHRH. V roku 2010 bola vydaná prvá správa o KV bezpečnosti LHRH antagonistu degarelixu z dokončenej jednoročnej randomizovanej kontrolovanej štúdie (25). Pomocou multivariačných analýz údajov z porovnávacej štúdie degarelix vs. leuprolid fázy III sa hodnotili vzťahy medzi vybranými východiskovými faktormi a KV príhodami. Najčastejšie hlásená kardiálna porucha bola ischemická choroba srdca, ktorá sa vyskytla u 4 % pacientov liečených antagonistom degarelixom vs. 10 % pacientov liečených LHRH agonistom leuprolidom. Nepozorovali sa významné rozdiely v mierach nových ischemických ochorení srdca, arytmiách alebo výraznom predĺžení hodnôt intervalu QTc. Konkrétne, predĺženie QTc bolo hlásené u agonistov LHRH, kombinovanej androgénnej blokády a antagonistu LHRH s 9 až 21 ms zvýšením QTc. Zmeny v QTc intervale boli podobné u pacientov liečených degarelixom a leuprolidom, čo podľa autorov poskytuje ďalšiu podporu hypogonadizmu ako mechanizmu zodpovedného za predĺženie QTc intervalu (25). Z arytmií bola najčastejšia supraventrikulárna arytmia, ktorá sa vyskytla u 2 % zo skupiny degarelixu vs. 4 % z leuprolidovej skupiny. Výskyt KV udalostí v tejto štúdii bol relatívne nízky, číselné údaje naznačujú porovnateľný bezpečnostný profil pre degarelix aj leuprolid. Autori tejto štúdie sú presvedčení, že predtým potvrdené KV riziko ADT modalít súvisí s hypogonadizmom a nie je výsledkom priameho pôsobenia lieku či už agonistu alebo antagonistu LHRH (25).

Kolektív autorov Smith et al. (26) v súhrnnej analýze deviatich klinických štúdií s degarelixom zistili výskyt KV príhod podobné pred a po liečbe degarelixom (5,5 vs. 6,1 prípadov na 100 osôb-rokov, $p = 0,45$) a teda liečba degarelixom nebola spojená so zvýšením rýchlosti nových KV udalostí v celkovej populácii. U mužov s preexistujúcim KVO sa však zistilo, že výskyt KV príhod bol vyšší po degarelixu (4,3 vs. 10,5 udalostí na 100 osôb-rokov, $p = 0,0013$) avšak toto riziko bolo stále výrazne nižšie ako u agonistov LHRH. Degarelix sa spájal so zníženým rizikom KV príhod u mužov bez predchádzajúcej anamnézy KVO (5,6 vs. 4,3 udalostí na 100 osôb-rokov, $p = 0,11$). Štúdia obsahuje správy o širokej škále účinných dávok degarelixu, ktoré spolu s dôkladným sledovaním sérového testosterónu umožnili riešiť priamy vplyv degarelixu na KVO. Rastúca dávka nebola spojená s relatívnym zvýšením KV rizika. Miera výskytu KV príhod mala tendenciu klesať jeden rok po začiatku liečby, a preto liečba degarelixom nenaznačuje ani trvalé alebo kumulatívne zvýšenie rizika KVO. Súhrnne tieto pozorovania naznačujú, že degarelix nemusí byť kauzálny spojený s KVO. Výskyt najčastejšie sa vyskytujúcej udalosti (ischemická choroba srdca) bol nižší u pacientov, ktorí dostávali schválenú mesačnú dávku degarelixu ($n = 8,4$ %) v porovnaní s pacientmi užívajúcimi leuprolid ($n = 21,10$

%), ale treba poznamenať, že pomerne malý počet pacientov (~200) na jedno rameno predstavuje zjavné obmedzenie na štatistické porovnania (26).

Post hoc analýza šiestich prospektívnych randomizovaných štúdií fázy III porovnávala účinnosť agonistov LHRH vs. antagonistov (6). Pacienti boli na liečbe agonistom alebo antagonistom LHRH 3 až 12 mesiacov. Zistilo sa, že liečba antagonistom LHRH (degarelix) súvisela s menším počtom kardiálnych príhod u mužov s preexistujúcim KVO počas prvého roka ADT (HR 0,44, 95 % CI 0,26 – 0,74) (6). Medzi týmito dvoma druhmi liečby (agonista vs. antagonista) neboli rozdiely v KV riziku u mužov bez anamnézy KVO, čo naznačuje, že antagonisty LHRH by mohli byť vhodnou alternatívou agonistov u mužov s preexistujúcim KVO pre nižšie riziko KV príhod. Autori Kimura et al. (27) upozornili na limitácie tejto štúdie a odporučili opatrnú interpretáciu výsledkov.

Nilsson et al. (28) realizovali súhrnnú analýzu štúdie fázy III u 1 737 mužov (1 118 mužov bez predchádzajúceho KVO a 619 mužov s anamnézou KVO na začiatku liečby) s cieľom vyhodnotiť riziko KV príhod u mužov s karcinómom prostaty, ktorí dostávali agonistu LHRH alebo antagonistu (degarelix) dlhšie ako šesť mesiacov. Autori rozložili riziko KV príhod podľa východiskových faktorov a závažnosti KVO. Východisková KVO, ak bola prítomná, bola klasifikovaná ako závažná (potvrdená koronárna alebo cerebrálna udalosť a/alebo chirurgická intervencia) alebo „nezávažná“ (napríklad ischemia myokardu alebo choroba koronárnych artérií). KV udalosť bola definovaná ako arteriálna embolická alebo trombotická udalosť, hemoragické alebo ischemické cerebrovaskulárne poškodenie, IM alebo iné ischemické ochorenie srdca. Vysoko rizikový pacient bol definovaný ako pacient s dvoma alebo viacerými rizikovými faktormi tradičného KVO. Kumulatívny výskyt KV príhod bol 4,1 (95 % CI: 1,6 – 8,3) s degarelixom oproti 14,7 (95 % CI: 8,2 – 22,9) s agonistom LHRH ($p = 0,005$). Autori sa domnievajú, že znížené riziko KV príhod pri degarelixu v porovnaní s agonistom LHRH môže byť výraznejšie u tých pacientov, ktorí majú závažnejšie KVO pred liečbou (28), čo je v zhode s výsledkom štúdie Albertsen et al. (6).

Lepší KV profil antagonistov LHRH však nepotvrdili výsledky nedávnej štúdie autorov Scailteux et al. (29). Z 35 118 nových pacientov liečených ADT dostalo 71 % agonistu LHRH (referenčná skupina), 12 % kombinovanú androgénnu blokádu (KAB), 13 % antiandrogény, 3,6 % antagonistu LHRH a 0,6 % podstúpilo orchiektómiu. KAB súvisela so zvýšeným rizikom (upravené HR [95 % CI], 1,6 [1,3 – 2,0]) a antiandrogény so zníženým rizikom (upravené HR [95 % CI], 0,6 [0,4 – 0,9]) ischemických príhod v porovnaní s agonistom LHRH. Pri antagonistoch LHRH (bol upravený HR [95 % CI], 1,2 [0,7 – 2,1]) a teda nebol rozdiel v ischemickom riziku medzi užívaním agonistov a antagonistov (29). Táto práca vyvolala kritiku štatistickej sily (9), na ktorú autori

reagovali (30) a vyjadrili nesúhlas s hypotézou o lepšom KV profile antagonistov (29, 30).

Včasná KV morbidita pacientov liečených antagonistami vs. agonistami LHRH bola sledovaná v nedávnej randomizovanej kontrolovanej štúdii (31). Táto štúdia naznačuje, že KV príhody sa môžu manifestovať včasnejšie u pacientov užívajúcich agonistov LHRH v porovnaní s antagonistami a tieto náhle príhody môžu byť spojené so zníženou supresiou FSH počas liečby. Liečba antagonistami znížilo FSH (v porovnaní s hladinami pred ADT) o 93 %. V agonistickej skupine bol pokles FSH iba o 27 % (31). Navyše v skupine pacientov s poklesom FSH pod 30 % mali títo pacienti až 50 % pravdepodobnosť výskytu KV príhod, v porovnaní s 12,5 % pacientov, u ktorých agonistická terapia výraznejšie znížila FSH. Na pochopenie patofyziológie kardiotoxicity ADT so zameraním na úlohu FSH a LHRH sú potrebné ďalšie štúdie.

Predklinické štúdie o účinku agonistov a antagonistov LHRH na srdce a cievy

Poškodenie srdca a ciev vyvolané androgénnou depriváciou môže mať dvojaký pôvod. Nepriamy mechanizmus KV rizika súvisí so zvýšenou telesnou hmotnosťou, inzulínovou rezistenciou, dyslipidémiou pri ADT. Priamy účinok LHRH antagonistov a agonistov sa prejavuje prostredníctvom kardiomyocytov, ktoré exprimujú receptory pre androgény, LHRH a FSH (32). Prítomnosť receptorov LHRH sa potvrdila aj na T lymfocytoch a makrofágoch (15). Receptory FSH exprimujú aj endotelové bunky.

Dong et al. (33) zistili, že LHRH je schopný regulovať kontraktilnú funkciu srdca prostredníctvom mechanizmu závislého od signalizácie LHRH receptor/proteínkináza A. V experimente u potkanov agonisty LHRH zvýšili srdcovú frekvenciu a krvný tlak, kým antagonisty LHRH vyvolali hypotenziu a bradykardiu. Vyššie hladiny LHRH zvyšujú intracelulárne hladiny Ca^{2+} v pokojových bunkách, zvyšujú uvoľňovanie Ca^{2+} zo sarkoplazmatického retikula a kontraktilitu srdca (33). Liečba agonistami môže viesť k dysfunkcii tých receptorov v srdci, ktoré regulujú srdcovú kontraktilitu a intracelulárne hladiny vápnika, čo môže mať dôležitú úlohu pri patologickej kardiálnej remodelácii (34). Navyše niekoľko agonistov LHRH je až 100-násobne aktívnejších ako natívny LHRH a majú predĺženú aktivitu. Neprítomnosť androgénov po IM môže viesť k zvýšenej apoptóze kardiomyocytov, rozsiahlejšej remodelácii a zhoršeniu funkcie ľavej komory (35).

V predklinických modeloch zvierat LHRH agonisty zvyšujú nestabilitu aterosklerotických plakov (36). Myši liečené agonistami LHRH mali viac viscerálneho tuku a väčšie aterosklerotické plaky než myši s LHRH antagonistickou liečbou. Okrem toho bola terapia antagonistom LHRH spojená s menšou nekrózou v jadre plaku, ktorá je markerom nestability plaku (7). Ateroskleróza prebieha ako

zápalové ochorenie, v ktorom majú významnú úlohu makrofágy a T lymfocyty. Tieto bunky exprimujú LHRH receptory a väzba agonistu spôsobuje ich zvýšenú proliferáciu a aktivitu. Preto možno predpokladať, že stimulácia receptorov LHRH agonistami môže zvýšiť destabilizáciu aterosklerotických plakov, riziko prasknutia a následné trombotické komplikácie vrátane IM a ischemickej cievnej mozgovej príhody. Naproti tomu antagonisty LHRH nestimulujú aktivitu a proliferáciu T-buniek, a preto je pravdepodobné, že neohrozujú stabilitu plaku. Destabilizácia vyvinutých aterosklerotických lézií môže vysvetliť krátkodobý nepriaznivý účinok terapie agonistom LHRH na riziko KV komplikácií, čo je potenciálne spôsobené stimuláciou receptorov LHRH na T lymfocytoch (15). Podľa niektorých autorov rozdielne účinky agonistov a antagonistov LHRH na vývoj aterosklerózy možno vysvetliť aj rozdielnymi účinkami na hladiny FSH (13, 31).

Limity problematiky

Všeobecne pri riešení otázky kardiologickej bezpečnosti hormonálnej liečby pri karcinóme prostaty je kruciálnym problémom to, že nie sú dostupné kompletne registre s uvedením typu ADT, závažnosť KVO pacienta pred začatím ADT a informáciami o KV rizikových faktoroch, liekov ovplyvňujúcich KVS (37). Pri hodnotení KV profilu antagonistov viacerí autori poukazujú na výrazne rozdiely v dizajne štúdií (38).

Viaceré doterajšie observačné údaje zahŕňali nefatálne KV príhody, čo je citlivejší výsledok ako fatálne kardiálne príhody hlásené v randomizovaných štúdiách. Ďalším dôležitým rozdielom je, že muži zaradení do randomizovaných štúdií majú tendenciu byť zdravší ako všeobecná populácia, a výsledky nemusia reprezentovať obyvateľstvo ako celok. Najviac ohrozenou skupinou pre vznik KV morbiditu indukovanú androgén deprivačnou liečbou sú starší muži s komorbiditami. Niektoré dôkazy, ktoré podporujú túto hypotézu zraniteľnejšej podskupiny pacientov liečených ADT skutočne pochádzajú z reanalýzy randomizovaných štúdií (39, 40). Bolo by ideálne skúmať účinky ADT u pacientov bez prítomných KV rizikových faktorov v snahe zistiť príčinnú súvislosť medzi nedostatkom testosterónu a KV problémami. Vzhľadom na to, že karcinóm prostaty sa vyskytuje u starších mužov, je ťažké nájsť kohortu mužov podstupujúcich ADT, ktorí nemajú tradičné KV rizikové faktory.

Pokus o zhrnutie

Mechanizmus asociácie ADT s rizikom KVO nie je úplne objasnený. Môže súvisieť s metabolickými účinkami ADT vrátane centrálnej adipozity, zníženej citlivosti na inzulín, zmien v lipoproteínoch a arteriálnej tuhosti. Zdá sa, že tieto zmeny vyplývajú z nedostatku testosterónu, pretože

suplementácia testosterónu u hypogonádálnych mužov má opačné účinky. Nedávne štúdie však naznačujú, že počet prípadov KVO u pacientov s karcinómom prostaty sa medzi rôznymi typmi ADT odlišuje, čo naznačuje, že aj iné mechanizmy, ako absencia testosterónu sú zodpovedné za KV riziko pri ADT.

Modality ADT majú rozličné účinky na hladiny testosterónu, FSH a LHRH. V ostatných rokoch vzniká potreba definovania pôsobenia a významu signálov LHRH, FSH a ich receptorov v srdci a cievach. Hypotéza, že antagonisty LHRH pôsobia menej negatívne na KVS v porovnaní s agonistami nie je definitívne potvrdená. Porovnávacia kardiotoxická agonistov a antagonistov LHRH je oblasťou intenzívne prebiehajúcich štúdií. Výsledky novej randomizovanej klinickej štúdie so zameraním na KV bezpečnosť antagonistu LHRH degarelixu a agonistu LHRH leuprolidu majú byť známe v roku 2020 (NCT02663908) (41).

Potenciálne KV riziko androgénnej deprivácie je potrebné dôsledne monitorovať a vyhodnocovať najmä u starších pacientov a tiež pacientov s komorbiditami a KV rizikovými faktormi. Vzhľadom k tomu, že KVO sú častou príčinou úmrtia u pacientov s karcinómom prostaty, lepšie pochopenie a vyhodnotenie podielu kardiotoxicity agonistov a antagonistov LHRH na tejto mortalite je naliehavým problémom. Aj keď je v klinickej praxi v určitej skupine pacientov možné dosiahnuť obmedzenie KV a iných nežiaducich účinkov androgénovej blokady aj pomocou intermitentnej namiesto trvalej androgénovej supresie, prehĺbenie poznania v tejto oblasti je veľmi potrebné, avšak nemalo by byť zjednodušujúce. Opakované pokusy o komparáciu a analýzu sú v tomto prípade nielen opodstatnené, ale asi aj užitočné.

Literatúra

- Levine GN, D'Amico AV, Berger P, et al. Androgen-deprivation therapy in prostate cancer and cardiovascular risk: a science advisory from the American Heart Association, American Cancer Society, and American Urological Association: endorsed by the American Society for Radiation Oncology. *CA Cancer J Clin* 2010;60:194-201.
- Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, et al. European Association of Urology: EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2014;65:467-479.
- Keating NL, O'Malley AJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:4448-4456.
- Smith MR. Androgen deprivation therapy and risk for diabetes and cardiovascular disease in prostate cancer survivors. *Curr Urol Rep* 2008;9:197.
- Klotz L, Miller K, Crawford ED, et al. Disease control outcomes from analysis of pooled individual patient data from five comparative randomised clinical trials of degarelix versus luteinising hormone-releasing hormone agonists. *Eur Urol* 2014;66(6):1101-1108.
- Albertsen PC, Klotz L, Tombal B, et al. Cardiovascular morbidity associated with gonadotropin releasing hormone agonists and an antagonist. *Eur Urol* 2014;65:565-573.
- Hopmans SN, Duivenvoorden WC, Werstuck GH, et al. GnRH antagonist associates with less adiposity and reduced characteristics of metabolic syndrome and atherosclerosis compared with orchiectomy and GnRH agonist in a preclinical mouse model. *Urol Oncol* 2014;32:1126-1134.
- Greiman AK, Keane TE. Approach to androgen deprivation in the prostate cancer patient with pre-existing cardiovascular disease. *Curr Urol Rep* 2017;18:41.
- Albertsen PC. Re: Androgen deprivation therapy and cardiovascular risk: No meaningful difference between GnRH antagonist and agonists. *Eur J Cancer* 2017;87:203.
- Shore ND, Abrahamsson PA, Anderson J, et al. New considerations for ADT in advanced prostate cancer and the emerging role of GnRH antagonists. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2013;16(1):7-15.
- Klotz L, Boccon-Gibod L, Shore ND, et al. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. *BJU Int* 2008;102(11):1531-1538.
- Tolkach Y, Joniau S, Van Poppel H. Luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) receptor agonists vs antagonists: a matter of the receptors? *BJU Int* 2013;111 (7):1021-1030.
- Poljak Z, Hulin I, Maruscakova L, et al. Are GnRH and FSH potentially damaging factors in the cardiovascular system? *Pharmazie* 2018;73(4):187-190.
- Scailteux LM, Naudet F, Alimi Q, et al. Mortality, cardiovascular risk, and androgen deprivation therapy for prostate cancer: A systematic review with direct and network meta-analyses of randomized controlled trials and observational studies. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e3873.
- Bosco C, Bosnyak Z, Malmberg A, et al. Quantifying Observational Evidence for Risk of Fatal and Nonfatal Cardiovascular Disease Following Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer: A Meta-analysis. *Eur Urol* 2015;68:386-396.
- Nguyen PL, Je Y, Schutz FA, et al. Association of androgen deprivation therapy with cardiovascular death in patients with prostate cancer: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2011;306:2359-2366.
- D'Amico AV, Denham JW, Crook J, et al. Influence of androgen suppression therapy for prostate cancer on the frequency and timing of fatal myocardial infarctions. *J Clin Oncol* 2007;25:2420-2425.
- Wilcox C, Kautto A, Steigler A, et al. Androgen deprivation therapy for prostate cancer does not increase cardiovascular mortality in the long term. *Oncology* 2012;82:56-58.
- Kelly WK, Gomella LG. Androgen deprivation therapy and competing risks. *JAMA* 2011;306:2382-2383.
- O'Farrell S, Garmo H, Holmberg L, et al. Risk and timing of cardiovascular disease after androgen-deprivation therapy in men with prostate cancer. *J Clin Oncol* 2015;33:1243-1251.
- Keating N, O'Malley AJ, Freedland SJ, et al. Diabetes and cardiovascular disease with androgen deprivation therapy:

- observational study of veterans with prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:39–46.
22. Sun M, Choueiri TK, Hamnvik OP, et al. Comparison of gonadotropin-releasing hormone agonists and orchiectomy: effects of androgen deprivation therapy. *JAMA Oncol* 2016;2:500–507.
23. Chen DY, See LC, Liu JR, et al. Risk of Cardiovascular Ischemic Events After Surgical Castration and Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Therapy for Prostate Cancer: A Nationwide Cohort Study. *J Clin Oncol* 2017;35:3697–3705.
24. Thomsen FB, Sandin F, Garmo H, et al. Gonadotropin-releasing Hormone Agonists, Orchiectomy, and Risk of Cardiovascular Disease: Semi-ecologic, Nationwide, Population-based Study. *Eur Urol* 2017;72:920–928.
25. Smith MR, Klotz L, Persson BE, et al. Cardiovascular safety of degarelix: results from a 12-month, comparative, randomized, open label, parallel group phase III trial in patients with prostate cancer. *J Urol* 2010;184:2313–2319.
26. Smith MR, Klotz L, van der Meulen E, et al. Gonadotropin-releasing hormone blockers and cardiovascular disease risk: analysis of prospective clinical trials of degarelix. *J Urol* 2011;186:1835–1842.
27. Kimura T, Sasaki H, Akazawa K, et al. Gonadotropin-releasing hormone antagonist: A real advantage? *Urol Oncol* 2015;33:322–328.
28. Nilsson J, Borre M, Bosnyak Z, et al. Association between baseline cardiovascular (CV) status and the development of CV events in prostate cancer (PCa) patients treated with luteinising hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus antagonist: Results of a pooled analysis. *EAU 2015, Madrid Spain, Abstract 559*.
29. Scailteux LM, Naudet F, Alimi Q, et al. Mortality, cardiovascular risk, and androgen deprivation therapy for prostate cancer: A systematic review with direct and network meta-analyses of randomized controlled trials and observational studies. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e3873.
30. Scailteux LM. Response to letter – Androgen deprivation therapy and cardiovascular risk: No meaningful difference between GnRH antagonist and agonists. *Eur J Cancer* 2017;87:204.
31. Margel D, Peer A, Ber Y, et al. Early cardiovascular morbidity in a pilot prospective randomized trial comparing LHRH agonist and antagonist among patients with advanced prostate cancer. *J Urol* 2017;197:Supple768.
32. Tivesten Å, Pinthus JH, Clarke N, et al. Cardiovascular risk with androgen deprivation therapy for prostate cancer: Potential mechanisms. *Urol Oncol* 2015; 33:464–475.
33. Dong F, Skinner DC, Wu TJ, et al. The Heart: a novel gonadotrophin-releasing hormone target. *J Neuroendocrinol* 2011;23:456–463.
34. Jespersen CG, Nørgaard M, Borre M. Androgen-deprivation therapy in treatment of prostate cancer and risk of myocardial infarction and stroke: a nationwide Danish population-based cohort study. *Eur Urol* 2014;65:704–709.
35. Xiaofei W, Xingqian Q, Tiantian Z, et al. Testosterone suppresses ventricular remodeling and improves left ventricular function in rats following myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2014;64(16 Suppl C):C183.
36. Knutsson A, Hsiung S, Celik S, et al. Treatment with an LHRH agonist, but not the LHRH antagonist degarelix, induces atherosclerotic plaque instability in ApoE^{-/-} mice. *EAU 2015, Madrid Spain, Abstract 558*.
37. Pickles T, Tyldesley S, Hamm J, et al. Brachytherapy for intermediate-risk prostate cancer, androgen deprivation, and the risk of death. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;100:45–52.
38. Wallis CJD, Satkunasivam R, Herschorn S, et al. Null association between androgen-deprivation therapy and nonprostate cancer mortality among older men with nonmetastatic prostate cancer. *Urol Oncol* 2018;36:241.e1–241.e6.
39. Nguyen PL, D’Amico AV. Toward personalizing the use of androgen deprivation therapy to maximize benefit and minimize harm. *Eur Urol* 2015;68:397–398.
40. Yang DD, Nguyen PL. Optimizing androgen deprivation therapy with radiation therapy for aggressive localized and locally advanced prostate cancer. *Urol Oncol* 2017, pii:S1078-1439(17)30557-4.
41. A trial comparing cardiovascular safety of degarelix versus leuprolide in patients with advanced prostate cancer and cardiovascular disease – ClinicalTrials.gov <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02663908> [Accessed 12 October 2018].