

Urologie 2024 · 63:1276–1280
<https://doi.org/10.1007/s00120-024-02464-7>
 Angenommen: 2. Oktober 2024
 Online publiziert: 8. November 2024
 © The Author(s), under exclusive licence to
 Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
 Springer Nature 2024

DGU URO EVIDENCE



Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitoren und kardiovaskuläre Ereignisse beim metastasierten Prostatakarzinom: Eine systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse

Annemarie Uhlig^{1,2}

¹ Klinik für Urologie, Universitätsmedizin Göttingen, Göttingen, Deutschland

² UroEvidence@Deutsche Gesellschaft für Urologie, Berlin, Deutschland

Originalpublikation

El-Taji O, Taktak S, Jones C, Brown M, Clarke N, Sachdeva A (2024) Cardiovascular Events and Androgen Receptor Signaling Inhibitors in Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. JAMA Oncol 10(7):874–884. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2024.1549>

Übersetzung

Hintergrund. Kardiovaskuläre Ereignisse sind nach wie vor eine relevante Todesursache bei Männern mit fortgeschrittenem und metastasiertem Prostatakarzinom (PCa). Die Einführung neuer Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitoren (ARSI) hat die Therapielandschaft des PCa in den letzten Jahren verändert; allerdings sind die damit verbundenen kardiovaskulären Toxizitäten nach wie vor unklar.

Ziele. Ziel dieser Arbeit war die Untersuchung der Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse bei Ergänzung der Standardtherapie („standard of care“, SOC) durch ARSI bei lokal fortgeschrittenem (M0) und metastasiertem (M1) PCa.

Suchmethodik. Die Literaturdatenbanken PubMed, Scopus, Web of Science, EMBASE und ClinicalTrials.gov wurden bis Mai 2023 systematisch durchsucht.

Auswahlkriterien. Eingeschlossen wurden randomisierte klinische Studien zu den ARSI Abirateron, Apalutamid, Darolutamid und Enzalutamid, die kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit M0 und M1, hormonsensitivem PCa (HSPC) und kastrationsresistentem PCa (CRPC) erfassten.

Datenerhebung und Analyse. Die systematische Übersichtsarbeit wurde in Übereinstimmung mit den PRISMA-Richtlinien erstellt. Zwei Autoren screeneten und evaluierten unabhängig voneinander die für einen Studieneinschluss infrage kommenden Studien. Anschließend folgten die Datenextraktion und eine Bewertung des Biasrisikos.

Ergebnisse. Es wurde eine Random-Effects-Metaanalyse durchgeführt, um das Relative Risiko (RR) abzuschätzen für die Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse aller Grade und Grad 3 oder höher (primäre Endpunkte) sowie für Bluthochdruck, akutes Koronarsyndrom (ACS), Herzrhythmusstörungen, kardiovaskuläre Todesfälle, zerebrovaskuläre Ereignisse und venöse Thromboembolien (sekundäre Endpunkte). Die Ursachen für Heterogenität wurden mithilfe einer Meta-Regression untersucht.

Hauptergebnisse. Es wurden 24 Studien ($n = 22.166$ Patienten; medianes Alters

Die Zusammenfassung ist eine Übersetzung des Abstracts der Originalpublikation.



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

63–77 Jahre; medianes Follow-up 3,9–96 Monate) eingeschlossen. Die ARSI-Therapie war assoziiert mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse aller Grade (RR 1,75; 95 % Konfidenzintervall [KI] 1,50–2,04; $p < 0,001$) und kardiovaskuläre Ereignisse Grad 3 oder höher (RR 2,10; 95 % KI 1,72–2,55; $p < 0,001$). Die ARSI-Therapie war auch assoziiert mit einem erhöhten Risiko für Bluthochdruckereignisse Grad 3 oder höher (RR 2,25; 95 % KI 1,74–2,90; $p < 0,001$), ACS (RR 1,93; 95 % KI 1,43–1,60; $p < 0,01$), Herzrhythmusstörungen (RR 1,64; 95 % KI 1,23–2,17; $p < 0,001$), zerebrovaskuläre Ereignisse (RR 1,86; 95 % KI 1,34–2,59; $p < 0,001$) und für kardiovaskuläre Todesfälle (RR 2,02; 95 % KI 1,32–3,10; $p = 0,001$). Eine Subgruppenanalyse zeigte ein erhöhtes Risiko für alle kardiovaskulären Ereignisse über das gesamte Krankheitsspektrum hinweg (M0 HSPC: RR 2,26; 95 % KI 1,36–3,75; $p = 0,002$; M1 HSPC: RR 1,85; 95 % KI 1,47–2,31; $p < 0,001$; M0 CRPC: RR 1,79; 95 % KI 1,13–2,81; $p = 0,01$; M1 CRPC: RR 1,46; 95 % KI 1,16–1,83; $p = 0,001$).

Schlussfolgerung. Diese systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse ergab, dass die Zugabe von ARSIs zur herkömmlichen ADT mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse über das gesamte Krankheitsspektrum des PCa verbunden war. Diese Ergebnisse legen nahe, dass PCa-Patienten bei Einleitung einer ARSI-Therapie parallel zur herkömmlichen Hormontherapie bezüglich ihres das potenziell erhöhten Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse beraten und überwacht werden sollten.

Kommentar

Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitoren (ARSI) wie Abirateron, Enzalutamid, Apalutamid oder Darolutamid sind fest etabliert in der Therapie des fortgeschrittenen und metastasierten PCa [1]. Wie in der Allgemeinbevölkerung sind auch bei PCa-Patienten kardiovaskuläre Ereignisse eine relevante Todesursache, laut Pinthus et al. sogar die häufigste [2]. Die aktuelle Evidenzlage lässt vermuten, dass die Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse durch eine ADT erhöht wird [1]. Ob eine Kombination aus ADT und ARSI das Risiko noch

weiter steigert, ist derzeit Gegenstand wissenschaftlicher Diskussion.

Die hier vorgestellte Metaanalyse befasst sich mit dieser Fragestellung und liefert einen derart relevanten Erkenntnisgewinn, dass er mutmaßlich Eingang in zukünftige Leitlinien finden wird.

Bewertung der Metaanalyse. Zusammengefasst identifiziert die Metaanalyse die 4 oben genannten ARSI als signifikante Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse (arterielle Hypertonie, ACS, Herzrhythmusstörungen, zerebrovaskuläre Ereignisse) und kardiovaskulär bedingte Todesfälle. Hierbei ergeben sich nicht nur signifikante, sondern auch relevante Effektgrößen. Die Risiken zeigen sich in allen PCa-Krankheitssubgruppen (hormonsensitiv, kastrationsresistent und M0/1). Das größte Risiko wird für die Kombinationen einer ADT mit Abirateron oder Enzalutamid berichtet. Allerdings ist dieses Ergebnis vorsichtig zu interpretieren, weil da für die Wahl der Therapeutika vermutlich ein Selektionsbias vorliegt und die Nachbeobachtungsdauer der verglichenen Studien sehr heterogen ist.

Insgesamt stellt die Metaanalyse dennoch einen erheblichen Evidenzgewinn dar und ist qualitativ hochwertig ausgeführt. Die Suchstrategie ist wohl durchdacht und im Appendix nachvollziehbar einsehbar. Mit 24 eingeschlossenen Studien ist die Arbeit von adäquater Größe. Dass nur randomisierte kontrollierte Studien eingeschlossen wurden, stärkt die Aussagekraft der Metaanalyse.

Die Endpunkte der Arbeit sind sinnvoll definiert und decken die relevanten kardiovaskulären Ereignisse ab [3]. Der sekundäre Endpunkt „kardiovaskuläre Todesfälle“ ist klinisch wichtig und kann dank der großen Anzahl eingeschlossener Studien auch erstmals mit adäquater statistischer Power analysiert werden.

Ebenfalls sehr interessant ist die Unterteilung in hormonsensitiv vs. kastrationsresistentes PCa und M0 vs. M1. Hier lässt die Studiengröße weitere Subgruppenanalysen zu.

Allerdings fällt in den Analysen eine relevante Heterogenität der Studien auf. Die Autoren beschreiben potenzielle Ursachen in der Variabilität bei der Erhebung der kardiovaskulären Ereignisse so-

wie der Länge der Nachbeobachtung. Es zeigt sich beispielsweise eine höhere Inzidenz von kardiovaskulären Ereignissen bei längerer Nachbeobachtungszeit. Die Autoren schlussfolgern, dass weitere Studien mit Competing-risk-Analysen nötig sind.

Die Arbeit präsentiert auch Sensitivitätsanalysen zu einer etwaigen Vorbehandlung mit Docetaxel und vergleicht Mono- mit Kombinationstherapien. Für eine Vorbehandlung mit Docetaxel zeigt sich keine signifikante Risikoerhöhung, während eine Kombination toxischer erscheint. Allerdings sind auch diese Ergebnisse vorsichtig zu interpretieren, weil vermutlich ein Selektionsbias bezüglich der Patientengruppen vorliegt.

Außer der Nachbeobachtungsdauer zeigen weitere potenzielle Einflussfaktoren wie Alter, ECOG-Performance-Status und Dauer der ARSI-Behandlung in der Metaregression keinen signifikanten Einfluss auf die Endpunkte.

Die Untersuchungen auf einen etwaigen Publikationsbias sind dank der Anzahl eingeschlossener Studien insgesamt aussagekräftig, scheinen aber nach Stratifizierung in Krankheitssubgruppen eher fragwürdig.

Abschließend zu beanstanden ist, dass die Arbeit die Evidenzqualität der eingeschlossenen Studien nicht ausreichend diskutiert. Lediglich im Appendix findet sich eine Zusammenfassung der Qualitätsbeurteilung. Insgesamt sind die Studien qualitativ gut bewertet, dennoch zeigen sich Biasrisiken in den Bereichen „Erfassung kardiovaskulärer Ereignisse“ und fehlender Daten („missing data“).

Zusammengefasst ist die Metaanalyse als qualitativ hochwertig einzustufen und bringt einen relevanten Erkenntnisgewinn.

Hintergrund der Risikosteigerung von kardiovaskulären Ereignissen. Welche Mechanismen bedingen die gezeigte Risikosteigerung von kardiovaskulären Ereignissen durch ARSI? Bei einem mittleren Erkrankungsalter von 72 Jahren erhalten v.a. Patienten mit einer erhöhten Prävalenz für das metabolische Syndrom und kardiovaskuläre Erkrankungen diese Therapieform [4]. Mit zunehmendem Alter steigt die Wahrscheinlichkeit einer nicht-

prostatakarzinomspezifischen Todesursache proportional an [5].

Eine Androgendeprivation führt zu einer Veränderung des Metabolismus, zum Verlust von Muskelmasse und einer Zunahme des Körperfettanteils, einhergehend mit Veränderungen des Lipidprofils, Insulinresistenz und dem Risiko von Hyperglykämien, was mutmaßlich die Entwicklung von Atherosklerose und kardiovaskulären Ereignissen befördert [6]. Überdies sind PCa-Patienten durch die Weiterentwicklung der ADT und einer Verlängerung des Überlebens durch ARSI nun auch einer längeren Zeit einer intensiven Androgendeprivation ausgesetzt.

Klinische Implikationen. Die Ergebnisse der vorliegenden Metaanalyse stellen vermutlich nur einen Teil der Realität dar: Die Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse liegt wahrscheinlich deutlich höher als in der vorgestellten Studie angegeben. Diese Vermutung begründet sich folgendermaßen: Ein wesentlicher Teil der untersuchten Studien enthält keine Informationen zu den Ausgangsraten kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität. Es ist anzunehmen, dass die im Studienverlauf ermittelten Raten aufgrund der Auswahl vergleichsweise gesunder Patienten die klinische Praxis tendenziell unterschätzen. Hierdurch wird das Thema umso relevanter. Praxisorientierte Studien zeigen, dass 67 % der Patienten unter ARSI-Therapie an mindestens einer kardiovaskulären Erkrankung leiden. Bei ARSI-Patienten mit drei oder mehr Begleiterkrankungen ist die Mortalität signifikant höher als bei Patienten ohne kardiovaskuläre Vorerkrankungen (RR 1,56; 95 %-KI 1,29–1,88; [7]). Daher empfiehlt es sich, bereits in der Planungsphase einer ARSI-Therapie das patientenindividuelle kardiovaskuläre Risiko zu eruieren. Dies gilt im Grunde genommen für jede Art der ADT.

Konkret sollte die Basisuntersuchung vor Therapiebeginn Folgendes beinhalten: ein Routinelabor mit HbA1c, Lipidprofil, Nüchternblutzucker sowie regelmäßige Blutdruckkontrollen und ein 12-Kanal-EKG. Bei Vorliegen kardiovaskulärer Risikofaktoren sollten zudem kardiale Biomarker im Labor bestimmt werden. Für Patienten mit Anzeichen einer Linksherzhypertrophie oder Herzinsuffizienz wird ein Echokardiogramm empfohlen; bei

Auffälligkeiten oder alternativ kann ein kardiales MRT erfolgen [8, 9].

Schulungsprogramme zu körperlicher Aktivität oder eine Ernährungsberatung können ebenfalls einen wertvollen Beitrag leisten und aus onkologischer Sicht den Therapieerfolg verbessern [10, 11].

Während der Therapie sollten jährlich ein EKG, Blutdruckmessungen und ein Routinelabor mit HbA1c, Lipidprofil und Nüchternblutzucker durchgeführt werden.

Bei Patienten mit einem hohen Risiko für eine QT-Zeitverlängerung oder bei bereits diagnostizierter QT-Zeitverlängerung ist eine engmaschige Überwachung mittels EKG erforderlich. In solchen Fällen sollte auf Medikamente, die das Risiko einer QT-Verlängerung erhöhen, möglichst verzichtet werden [8].

Zusätzlich zu berücksichtigen sind potenzielle Interaktionen zwischen ARSI und kardiologisch relevanten Medikamenten z.B. von Enzalutamid oder Apalutamid und CYP2C8-Inhibitoren wie Clopidogrel oder von Abirateron, Enzalutamid oder Darolutamid und CYP3A4-Inhibitoren wie Amiodaron oder Verapamil. Neben einer deutlichen Abschwächung der Wirkung von Warfarinen durch Enzalutamid und Apalutamid werden auch die Wirkungen von Apixaban, Dabigatran und Rivaroxaban relevant verändert, sodass diese Kombination vermieden werden sollten.

Auch auf Interaktionen an körpereigenen Transportsystemen wie beispielsweise hepatischen Pumpen ist zu achten. Das BCRP-Protein reguliert die biliäre Ausscheidung von Rosuvastatin und wird durch Darolutamid gehemmt, weshalb hier eine Umstellung auf andere Statine empfehlenswert ist [12]. Nicht vergessen werden sollte stets, dass nicht nur der Beginn einer Medikation, sondern auch das Absetzen von ARSI zu Dosisschwankungen der Komedikation führen kann.

Eine umfassende Diagnostik und Überwachung kardiovaskulärer Erkrankungen können jedoch nicht von urologischer Seite allein bewältigt werden. Daher ist es essenziell, dass die uroonkologische Therapie und damit verbundene Empfehlungen sowie hausärztliche und kardiologische Befunde und deren Therapieimplikationen transparent kommuniziert werden; idealerweise in Form von Arztbriefen und Medikationsplänen.

Korrespondenzadresse



Annemarie Uhlig

UroEvidence@Deutsche Gesellschaft für Urologie
Martin-Buber-Straße 10, 14163 Berlin, Deutschland
annemarie.uhlig@med.uni-goettingen.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. A. Uhlig gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF) S3-Leitlinie Prostatakarzinom, Langversion 7.0, 2024, AWMF-Registernummer: 043-0220L
2. Pinthus JH, Trachtenberg J, Klotz L (2006) Cardiovascular effects of androgen depletion and replacement therapy. *Urology* 67:1126–1132
3. U.S. Department of Health and Human Services NIOH (2017) Common terminology criteria for adverse events (CTCAE). National Cancer Institute
4. Krebs in Deutschland für 2019/2020 (2023) Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., 14. Aufl. Robert Koch-Institut, Berlin
5. Elmherr AO, Afifi AM, Al-Husseini MJ et al (2021) Causes of Death Among Patients With Metastatic Prostate Cancer in the US From 2000 to 2016. *JAMA Netw Open* 4:e2119568–e2119568
6. Kokorovic A, So AI, Serag H et al (2022) UP-DATE—Canadian Urological Association guideline on androgen deprivation therapy: Adverse events and management strategies (Summary of changes). *Can Urol Assoc J* 16:243–244
7. Lu-Yao G, Nikita N, Keith SW et al (2020) Mortality and Hospitalization Risk Following Oral Androgen Signaling Inhibitors Among Men with Advanced Prostate Cancer by Pre-existing Cardiovascular Comorbidities. *Eur Urol* 77:158–166
8. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS et al (2022) 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology

Hier steht eine Anzeige.



Dezember 2024

- (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). Eur Heart J 43:4229–4361
9. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M et al (2020) Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. Ann Oncol 31:171–190
 10. Edmunds K, Tuffaha H, Scuffham P et al (2020) The role of exercise in the management of adverse effects of androgen deprivation therapy for prostate cancer: a rapid review. Support Care Cancer 28:5661–5671
 11. Wang L, Wu L, Qian C et al (2022) The Beneficial Effect of a Healthy Dietary Pattern on Androgen Deprivation Therapy-Related Metabolic Abnormalities in Patients with Prostate Cancer: A Meta-Analysis Based on Randomized Controlled Trials and Systematic Review. Metabolites 12:
 12. Petri H (2019) Arzneimitteltherapiesicherheit: Das Interaktionspotenzial der Antiandrogene. Dtsch Arztebl 116(35–36):22

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

1. Parker CC, Clarke NW, Cook AD, et al. Randomised Trial of No, Short-term, or Long-term Androgen Deprivation Therapy with Postoperative Radiotherapy After Radical Prostatectomy: Results from the Three-way Comparison of RADICALS-HD (NCT00541047). Eur Urol. 2024 Aug 30:S0302-2838(24)02515-6.

Fazit: Long-term outcomes after radical prostatectomy are usually favourable. In those indicated for postoperative radiotherapy and considered suitable for no, short-term, or long-term androgen deprivation therapy, there was no evidence of improvement with addition of androgen deprivation therapy. Future research should focus on patients at a higher risk of metastases in whom improvements are required more urgently.

■ Schwerpunkt: Surgery - Urology

■ Relevanz für die Praxis: ■■■■■■□

■ Ist das neu?: ■■■■■■□□

2. Hugosson J, Godtman RA, Wallstrom J, et al. Results after Four Years of Screening for Prostate Cancer with PSA and MRI. N Engl J Med. 2024 Sep 26;391(12):1083-1095.

Fazit: In this trial, omitting biopsy in patients with negative MRI results eliminated more than half of diagnoses of clinically insignificant prostate cancer, and the associated risk of having incurable cancer diagnosed at screening or as interval cancer was very low. (Funded by Karin and Christer Johansson's Foundation and others; GÖTEBORG-2 ISRCTN registry number, ISRCTN94604465).

■ Schwerpunkt: Oncology - Genitourinary

■ Relevanz für die Praxis: ■■■■■■□

■ Ist das neu?: ■■■■■■□□

*Empfohlen von: EvidenceUpdates (BMJ und McMaster University)