

Hormonální léčba karcinomu prostaty a kardiovaskulární onemocnění

MUDr. Otakar Čapoun, Ph.D., FEBU

Urologická klinika VFN a 1. LF UK v Praze

Hormonální léčba (HL) karcinomu prostaty (KP) je zatížena řadou nežádoucích účinků (NÚ). Okamžité NÚ představují návaly horka a pocení, mezi hlavní NÚ při dlouhodobé HL patří projevy tělesné feminizace, sexuální a kognitivní změny, únava nebo poruchy spánku. Další NÚ souvisí s metabolickými změnami (osteoporóza, změny v metabolismu lipidů, inzulinová rezistence a vznik metabolického syndromu). Závažné NÚ představují fraktury a kardiovaskulární komplikace (KVK). Léčba analogy hormonu uvolňujícího luteinizační hormon (LHRH) je spojena s vyšším rizikem KVK ve srovnání s LHRH antagonistou degarelixem. Příčinou je pravděpodobně vyšší hladina folikuly stimulačního hormonu (FSH) při léčbě LHRH analogy, která vede k vyšší nestabilitě aterosklerotického plaku. Randomizované studie, které přímo hodnotí vliv LHRH analog a degarelixu na vznik KVK, jsou stále aktivní bez zatím dostupných výsledků. Preventivní opatření při HL KP by měla zahrnovat zvýšení fyzické aktivity, úpravu stravy, snížení hmotnosti a nekouření.

Klíčová slova: karcinom prostaty, hormonální léčba, LHRH analogy, degarelix, kardiovaskulární komplikace.

Androgen deprivation therapy of prostate cancer and cardiovascular morbidity

Androgen deprivation therapy (ADT) of prostate cancer (PC) is burdened by a number of adverse events or effects (AEs). Immediate AEs are hot flashes and sweating, the main AE of long-term ADT include body feminisation, sexual and cognitive changes, fatigue or sleep disturbances. Other AEs are related to metabolic changes (osteoporosis, changes in lipid metabolism, insulin resistance and metabolic syndrome). Serious AEs include fractures and cardiovascular events (CVEs). Treatment with agonists of luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) is associated with a higher risk of CVEs compared to the LHRH antagonist degarelix. Higher rate of CVEs during therapy with LHRH agonists is most likely caused by a higher level of follicle stimulating hormone (FSH) which leads to a greater instability of atherosclerotic plaque. Randomized trials that will assess the effect of LHRH agonists and degarelix on the risk of CVEs are still active without the results available so far. Preventive measures during ADT for PC should target loss of weight, increased exercise, improved nutrition and smoking cessation.

Key words: prostate cancer, androgen deprivation therapy, LHRH agonists, degarelix, cardiovascular events.

Úvod

Léčba pokročilého karcinomu prostaty (KP) je založena na blokádě syntézy testosteronu, která je dosažena podáváním analog nebo antagonistů k hormonu uvolňujícího luteinizační hormon (LHRH). Zjednodušeně pak tento postup označujeme jako hormonální léčbu (HL). Další možností HL je blokáda androgenního receptoru pomocí nesteroidních antiandrogenů (NSAA), které však nebudou v přehledovém

článku diskutovány. Ve většině případů je HL dlouhodobá a není přerušena ani při změně chování buněk KP pod hormonální blokádou, tedy ve fázi tzv. kastracní rezistence. Mezi relativně časté nežádoucí účinky (NÚ) HL patří mimo jiné výskyt kardiovaskulárních onemocnění (KVO) nebo jejich komplikací (KVK). Cílem této publikace je přinést informace o KVK při HL u KP, patofyziologii jejich vzniku a významu LHRH antagonistů ve snížení četnosti jejich výskytu.

Přinášíme také základní epidemiologická fakta o kardiovaskulární morbiditě v České republice, indikacích HL a možnostech prevence KVK při její aplikaci.

Kardiovaskulární morbidita v České republice

Ústav zdravotnických informací publikuje pravidelně o Zprávu o zdraví obyvatel ČR (1). V ČR zůstávají KVO dlouhodobě nejčastější pří-



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Otakar Čapoun, Ph.D., FEBU, otakar.capoun@vfn.cz

Urologická klinika VFN a 1. LF UK v Praze, Ke Karlovu 6, 128 00 Praha

Cit. zkr: Urol. praxi 2019; 20(4): 150–156

Článek přijat redakcí: 1. 8. 2019

Článek přijat k publikaci: 7. 9. 2019

činou úmrtí s více než 50% podílem na všech úmrtích. V posledních deseti letech došlo k poklesu mortality na KVO o 20 %, především zásluhou účinnějších diagnostických a terapeutických postupů. Pozitivní vliv mělo také relativní snížení průměrné hladiny cholesterolu a lepší péče o nemocné s hypertenzí. Na KVO umírají častěji ženy než muži (48,7 vs. 44,8 %). Přes výrazný pokles však zůstává úroveň úmrtnosti dvojnásobná ve srovnání s 15 vyspělými zeměmi Evropské unie. V období 1990–2012 se předčasná úmrtnost na KVO snížila o 60 %, přesto stále 44 % mužů a 18 % žen s KVO umírá před 75. rokem života. Stagnuje hlavně úmrtnost na chronické formy KVO (například ischemická choroba srdeční – ICHS). Chronické formy KVO jsou také nejčastější příčinou hospitalizací (18 % všech hospitalizací u mužů, respektive 12 % u žen). Ze všech registrovaných pacientů bylo v roce 2012 u praktických lékařů sledováno pro hypertenzní nemoc 22,4 %, pro ICHS 9,4 % a pro cévní onemocnění mozku 3,2 %. Za hlavní vnější, tedy ovlivnitelné, rizikové faktory pro vznik KVO jsou považovány kouření, nevhodné stravovací návyky, abúzus alkoholu, abdominální obezita, vysoký krevní tlak a hladina cholesterolu a nedostatečná fyzická aktivita.

Hormonální léčba karcinomu prostaty – mechanismy účinku a indikace

Hormonální léčba tvoří základ terapie metastatického a v určitých indikacích lokálně pokročilého KP. Vždy se jedná o testosteron snižující, tedy kastraci, léčbu. Snížení hladiny testosteronu je dosaženo buď chirurgicky bilaterální orchiektomií, nebo pomocí LHRH analog či antagonistů. Dalším preparátem, který působí tzv. chemickou kastrací, je blokátor cytochromu P450 17A1 abirateron acetát. Tento lék se však vždy používá společně se standardní HL a má odlišný profil NÚ od těch, které budeme dále diskutovat. Nesteroidní antiandrogeny (bicalutamid, flutamid) by v dnešní době měly být používány zcela výjimečně.

Mechanismus účinku LHRH analog (leuprorelin, triptorelin, goserelin) spočívá v blokádě zpětné vazby hypotalamus-hypofýza-varlata. V domnělém nadbytku LHRH, který je ale nefunkční, dochází ke snížení sekrece gonadotropiny uvolňujících hormonů (GnRH) z hypotalamu. Následná snížená produkce LHRH v hypofýze

vede v konečném důsledku ke snížení syntézy testosteronu v Leydigových buňkách varlete. Počáteční vzestup testosteronu po první aplikaci LHRH analog (testosterone surge) je nutné překonat podáním NSAA na dva až čtyři týdny. Výhodou LHRH analog je delší trvání účinku depotních injekcí (tři až šest měsíců). Antagonisté LHRH (t.č. pouze degarelix) přímo blokují sekreci GnRH v hypotalamu. Výhodou antagonistů je téměř okamžité dosažení kastrčních hladin testosteronu a absence testosterone surge, tedy odpadá nutnost použití NSAA na začátku léčby. Nevýhodou je nutnost měsíčních aplikací subkutánních injekcí.

Podle doporučení Evropské urologické asociace je hlavní indikací k podání HL metastatický KP. Standardní místo pro HL je také v rámci neoadjuvance před radioterapií pro KP středního rizika, v případě KP vysokého rizika pokračuje HL dva až tři roky po radioterapii. Hormonální léčba je také doporučována při postižení pánevních uzlin po radikální prostatektomii. Naopak v případě lokalizovaného KP před nebo po radikální prostatektomii není HL v současnosti doporučována. Mezi další indikace HL patří vybrané skupiny pacientů s detekovatelnou nebo vzrůstající hladinou prostatického specifického antigenu (PSA) po radikální léčbě (2). Z hlediska délky trvání je možné rozdělit podávání HL na dlouhodobé (metastatický KP), omezené (neoadjuvance v rámci radioterapie) nebo přerušované (intermitentní androgenní blokáda). Mechanismy účinku HL, indikace a možnosti podávání jsou podrobně uvedeny také v přehledových publikacích českých odborných periodik (3–5).

Hormonální léčba karcinomu prostaty – nežádoucí účinky

Dlouhodobé snížení hladiny testosteronu je spojeno s řadou NÚ, které jsou často opomíjeny. Příčinou tohoto faktu je většinou pomalý nástup NÚ a bohužel také často jejich bagatelizace jak ze strany pacienta, tak i lékaře. Podávání HL má vliv na řadu metabolických procesů, které často v dlouhodobém horizontu nerespektujeme. Mimo jiné je jejich projev dáván do souvislosti buď s přirozeným stárnutím pacientů, nebo s případnou progresí léčeného onemocnění.

Okamžité NÚ HL reprezentují návaly horka a pocení, které mohou být alespoň z části řešeny farmakologicky (cyproteron acetát, megestrol

acetát) s vědomím NÚ těchto léků, nebo například akupunkturou s prokázaným efektem bez NÚ (6). Dlouhodobé NÚ HL se nyní spojují pod tzv. syndromem androgenní deprivace. Tento syndrom je definován změnami ve fyzických, sociálních a sexuálních funkcích. Nežádoucí účinky HL také významně ovlivňují vztahy s partnerkami nebo s rodinnými příslušníky, kteří často vnímají změny více než samotní pacienti. Dlouhodobé NÚ můžeme rozdělit do několika kategorií. Tělesná feminizace může mít významný vliv na vnímání mužské identity u pacientů s podávanou HL. Mezi tyto projevy patří gynekomastie nebo zmenšení genitálních partií, které je způsobeno buď atrofií samotných orgánů, nebo zanořením penisu v prepubickém tuku. Toto také může vést k častějšímu močení vsedě a s tím spojeným dalším poklesem sebevědomí. Mezi další projevy feminizace patří řídnutí ochlupení a vlasů, změna tělesných proporcí s přibýváním na hmotnosti tukové složky, ztráta svalové hmoty a fyzické výkonnosti. Mezi hlavní sexuální NÚ patří ztráta erekce, která je obtížně řešitelná standardně užívanými inhibitory fosfodiesterázy 5. Častěji se zde uplatňuje intrakavernózní aplikace prostaglandinů. Erektilní dysfunkci doprovází pokles libida. Sexuální problémy pak mohou vyústit v lítost, hněv nebo depresivní stavy. Kognitivní změny spojené s dlouhodobou HL postihují hlavně starší pacienty. Častější je emoční labilita, podrážděnost nebo beznaděj. Může se zhoršit pozornost a verbální paměť. Dochází také k problémům v partnerském soužití. Z dalších NÚ se objevují poruchy spánku a s psychickými i fyzickými změnami je často spojena i výrazná únava (7). Závažné NÚ spadají do skupiny metabolických změn. Osteoporóza je spojená s častějšími nenádorovými frakturami a vyšším rizikem úmrtí na jejich komplikace. Nepříznivé změny v profilu lipidů jsou časté a nastávají již během prvních tří měsíců HL. Dochází také ke zvýšení plazmatických hladin inzulinu a s tím spojené inzulinové rezistenci. S touto pak souvisí vznik metabolického syndromu, který je souborem jednotlivých na sobě nezávislých rizikových faktorů kardiovaskulární morbidit (obvod pasu, hladina triglyceridů, high-density lipoprotein [HDL] cholesterolu a glykémie a hodnota krevního tlaku). Výskyt metabolického syndromu je častější při HL ve srovnání s běžnou populací (2). Přehled dlouhodobých NÚ HL je uveden v tabulce 1.

Tab. 1. Přehled dlouhodobých nežádoucích účinků hormonální léčby karcinomu prostaty (podle 2 a 7)

Metabolické změny	Osteoporóza	Kognitivní a mentální změny	Poruchy soustředění
	↑ cholesterol, triglyceridy		Poruchy paměti
	Inzulínová rezistence		Deprese
	Metabolický syndrom		Poruchy spánku
	Kardiovaskulární komplikace		Únava
Projevy tělesné feminizace	Gynekomastie	Sexuální změny	Snížení libida
	Bolest prsou		Erektivní dysfunkce
	Návaly horka/pocení		Menší objem ejakulátu
	Zvýšení hmotnosti		Inkontinence při orgasmu
	Změna distribuce tukové tkáně		Nížejší orgasmický prožitek
	Snížení svalové hmoty		
	Růdnutí vlasů		

Hormonální léčba karcinomu prostaty – kardiovaskulární morbidita a její patofyziologie

Kardiovaskulární onemocnění jsou častou příčinou úmrtí pacientů s KP. Několik studií prokázalo, že již během šesti měsíců HL se zvyšuje riziko diabetes mellitus (DM), KVO a infarktu myokardu (IM). Metaanalýzy studií, které hodnotily riziko KVK, jsou vesměs nízké kvality. Jedna metaanalýza observačních studií ale potvrdila 57% nárůst relativního rizika IM a 51% nárůst rizika cévní mozkové příhody (CMP) u pacientů léčených LHRH analogy. Zvýšení kardiovaskulární mortality bylo také zaznamenáno u pacientů, kteří měli městnavé srdeční selhání nebo metabolický syndrom. Objevily se také první náznaky, že léčba LHRH antagonisty by mohla mít menší vliv na výskyt KVK než léčba LHRH analogy. Tyto poznatky vedly k vydání varování amerického úřadu Food and Drug Administration (FDA) pro HL u pacientů s KP. Preventivní opatření by měla zahrnovat zvýšení fyzické aktivity, úpravu stravy, snížení hmotnosti a nekouření (2).

Jak je tedy vysvětlován vliv HL na zvýšení rizika KVK? Výsledkem snížené produkce LHRH při HL je kromě poklesu hladiny testosteronu také snížení hladiny folikuly stimulujícího hormonu (FSH) a luteinizačního hormonu (LH). Úroveň suprese sekrece LH je stejná jak u LHRH analog, tak i u antagonistů. Naproti tomu, hladiny FSH zůstávají při léčbě LHRH analogy významně vyšší ve srovnání s antagonisty, a to jak po 28, tak i po 365 dnech HL. Potenciálním faktorem, který stojí za většinou patofyziologických změn při HL, je tedy změna v hladině FSH a následná reakce imunitního systému, která se odehrává několika signálními cestami. Jednou z možností je přímá aktivace

T-lymfocytů vazbou LHRH analog na LHRH receptor na jejich povrchu. Následně dochází ke změně jejich fenotypu na T-helper 1 (Th1) a k přesunu do již preexistujícího aterosklerotického plaku. Oproti tomu, LHRH antagonisté pouze LHRH receptor zablokují a k přeměně T-lymfocytů nedojde. V aterosklerotickém plaku pak probíhá dobře známá zánětlivá reakce, T-lymfocyty uvolňují tumor necrosis factor alpha (TNF-α) a interferon gamma (IFN-γ), chronický zánětlivý proces pak narušuje intimu endoteliálních buněk a dojde k ruptuře plaku. Další cesta k ruptuře plaku vede přes vazbu FSH na monocyty, které tak zvýší expresi receptoru aktivátoru nukleárního faktoru kappa-B (RANK). Aktivované monocyty opět přestoupí do plaku a působením ligandu RANK (RANKL) z Th1 lymfocytů se změni na osteoklasty. Jejich vlivem je pak narušena stabilita plaku a opět dochází k jeho ruptuře. Aktivované monocyty dále ovlivňují činnost makrofágů (s podporou IFN-γ z lymfocytů), které uvolňují kolagenázy, rovněž přispívající k nestabilitě plaku. Důsledkem ruptury plaku je aktivace trombocytů, trombóza (převážně koronárních) tepen a z ní plynoucí kardiovaskulární komplikace. Účinek FSH ale přesahuje dále do ovlivnění přeměny lipidů, kostního metabolismu, a dokonce i kognitivních změn při HL. Podrobnější rozbor patofyziologie HL je k dispozici v přehledových publikacích i kongresových prezentacích (8, 9). Z výše uvedeného plyne, že podávání LHRH antagonistů by mělo snížit riziko KVK oproti LHRH analogům.

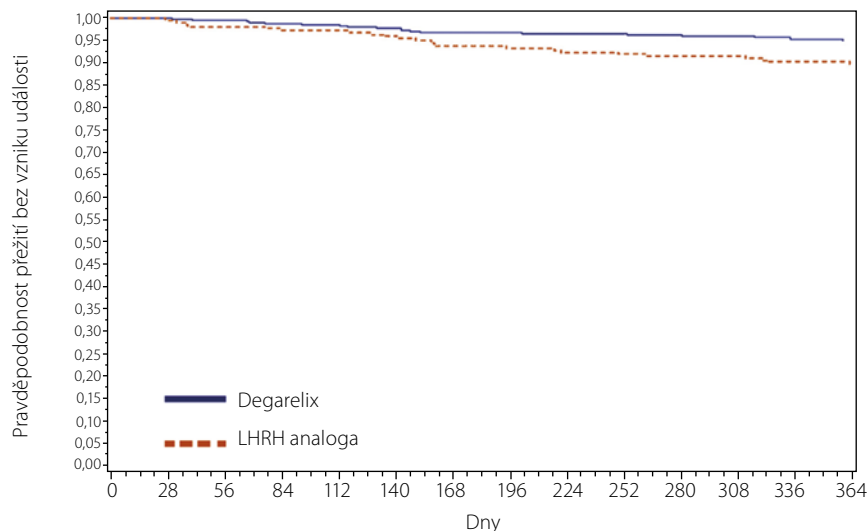
Zajímavý je také fakt, že po bilaterální orchiektomii (na rozdíl od aplikace LHRH antagonisty) dochází k nárůstu hladiny FSH ztrátou negativní zpětné vazby, což může ovlivnit frekvenci kardiovaskulární morbidity (10).

Degarelix a riziko kardiovaskulárních komplikací u pacientů s karcinomem prostaty

Degarelix (240 mg s.c. první dávka a dále 80 mg s.c. à 28 dní) je jediným LHRH antagonistou registrovaným pro léčbu pokročilého KP. Zájemce o podrobné informace o dostupných studiích s degarelixem, jeho účinnosti a NÚ odkazujeme na dostupné přehledové publikace v českých periodících (5). Zde se zaměříme na riziko KVK spojených s podáváním degarelixu a jeho výhody proti LHRH analogům.

Registrační studie fáze III randomizovala celkem 610 pacientů s KP k podání buď degarelixu (dvě skupiny pacientů s odlišným schématem aplikace) nebo k leuprorelinu 7,5 mg i.m. každý měsíc. V této studii byly KVK (angina pectoris, fibrilace síní, ischemie myokardu) hlášeny u 13 % pacientů léčených leuprorelinem a u 9 % pacientů léčených degarelixem. Rozdíl však nebyl statisticky signifikantní ($p = 0,089$) (11). V podrobnější analýze celkem pěti studií fáze III s degarelixem, goserelinem nebo leuprorelinem, ve kterých bylo zařazeno celkem 1925 pacientů, se Klotz et al. (12) věnuje také KVK u mužů s předchozím KVO. Definice KVO byla stanovena anamnézou IM, ischemickou nebo krvácivou CMP, arteriální embolií nebo trombózou nebo ICHS. U pacientů s předchozím KVO byl zaznamenán hraničně nesignifikantní trend v 60 % snížení rizika úmrtí při léčbě degarelixem ve srovnání s LHRH analogy (poměr rizik [hazard ratio – HR]: 0,40; 95 % interval spolehlivosti [confidence interval – CI] 0,16–1,01; $p = 0,051$). Celkem 51 % ze všech 37 úmrtí nastalo ve skupině 29 % pacientů s preexistujícím KVO. Toto pravděpodobně vysvětluje přínos degarelixu v celkovém přežití pacientů starších 70 let, kteří jsou ve vyšším riziku pro KVO. Autoři uzavírají, že delší celkové přežití může mít příčinu v nižším riziku KVK při léčbě degarelixem.

Publikace, která je zaměřena přímo na rozbor KVK při léčbě LHRH analogy nebo degarelixem, byla publikována Albertsenem, et al. v roce 2013 (13). Autoři hodnotí sdružená data celkem šesti randomizovaných studií fáze III. Důležitá jsou hlavně vyřazovací kritéria. Do studií nemohli vstoupit pacienti s rizikem vzniku ventrikulárních arytmií (srdeční selhání, hypokalemie nebo rodinná anamnéza syndromu prodlouženého QT intervalu), dále pacienti s korigovaným QT intervalem > 450 ms při skríníngu nebo užívající

Obr. 1. Doba do první kardiovaskulární komplikace nebo úmrtí z jakýchkoli příčin u pacientů léčených degarelixem nebo LHRH analogy (podle 13)**Tab. 2.** Přehled ukončených studií hodnotících mj. kardiovaskulární riziko při léčbě LHRH analogy nebo degarelixem (podle 12)

Studie	N pacientů	Trvání; měsíce	Kardiovaskulární anamnéza; n (%)		Kardiovaskulární události; n		Úmrtí (všechny příčiny); n	
			LHRH analogy	Degarelix	LHRH analogy	Degarelix	LHRH analogy	Degarelix
CS28	40	3	2 (5,0)	1 (2,5)	0	0	0	0
CS30	245	3	8 (3,3)	33 (13,5)	0	0	0	0
CS31	182	3	21 (11,5)	23 (12,6)	0	0	0	0
CS37	403	14	55 (13,6)	88 (21,8)	10	3	2	1
CS21	610	12	62 (10,2)	130 (21,3)	5	8	6	5
CS35	848	12	97 (11,4)	188 (22,2)	8	10	5	3

konkomitantní medikaci prodlužující QT interval. Délka léčby byla buď 3–7 měsíců ($n=642$) nebo 12 měsíců ($n=1\,686$). Degarelixem, respektive LHRH analogy, bylo léčeno celkem 1491, respektive 837 mužů. Primárním cílem analýzy byla četnost úmrtí nebo KVK ve sledovaných skupinách pacientů. Událost KVK během studie byla definována jako arteriální trombóza nebo embolie, hemoragická nebo ischemická CMP, IM nebo nový záznam jiné formy ICHS. Během prvního roku studií zemřelo 20 mužů při léčbě degarelixem proti 22 léčených LHRH analogy. Během stejného období byly KVK zaznamenány celkem u 42 mužů léčených degarelixem proti 37 pacientům s LHRH analogy. U pacientů bez předchozí anamnézy KVO nebyl zjištěn významný rozdíl v riziku úmrtí nebo vzniku KVK. Naopak u mužů s předchozí KVO bylo relativní riziko vzniku nové KVK během prvního roku od zahájení léčby významně nižší ve skupině s degarelixem proti léčbě LHRH (HR 0,44; 95 % CI 0,26–0,74; $p=0,002$) (obrázek 1). Z těchto pacientů zemřelo devět ve skupině s degarelixem proti 13 mužům s LHRH analogy a KVK byla zaznamenána u 21

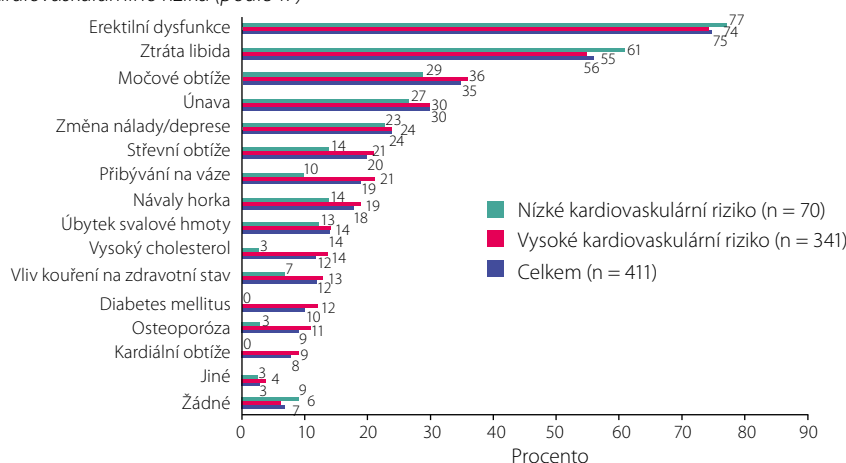
vs. 23 pacientů. Degarelix tak snížil relativní riziko úmrtí nebo KVK o významných 56 %. Absolutní riziko úmrtí bylo nižší o 8,2 %, což představovalo potřebu léčit degarelixem celkem 12 pacientů, aby došlo k zabránění vzniku jedné komplikace. Mezi další faktory, u kterých léčba degarelixem snížila riziko KVK, patřily mírnější spotřeba alkoholu a nižší vstupní hladina testosteronu. Autoři upozorňují, že se jedná o zpětnou analýzu studií, které měly původně jiný primární cíl, a je tak nutné jejich závěry považovat spíše za hypotézu generující. Zajímavý je fakt, že KVK byly zaznamenány pouze ve studiích s 12měsíční léčbou a v žádné studii s kratší léčbou (tabulka 2).

První prospektivní studie, jejímž primárním cílem je zhodnocení rizika KVK při HL, byla publikována teprve v červnu letošního roku (14). Jedná se o studii fáze II, ve které bylo celkem 80 pacientů s vysoce rizikovým lokalizovaným ($n=59$) nebo metastatickým KP ($n=21$) randomizováno k roční léčbě buď degarelixem (240 mg s.c. vstupně a poté 80 mg s.c. à 1 měsíc) nebo LHRH analogem à 3 měsíce dle volby lékaře. Všichni pacienti měli anamnézu KVO (IM, CMP, ICHS

nebo periferní cévní onemocnění). Primárním cílem bylo porovnání funkce endotelu mezi zkoumanými skupinami metodou periferní arteriální pletysmografie. Sekundární cíl studie představoval vznik nových KVK (úmrtí, IM, CMP, transientní ischemická ataka – TIA, srdeční katetrizace s nebo bez intervence nebo hospitalizace pro kardiální obtíže). Tzv. velké KVK představovaly úmrtí, IM, CMP nebo srdeční katetrizace s insercí stentu. Dále byly sledovány hladiny čtyř kardiálních biomarkerů. Během studie se změna ve funkci endotelu nelišila mezi studijními skupinami ($p=0,42$). Nová KVK byla zaznamenána u celkem 15 pacientů. Signifikantně častější výskyt nové KVK byl ve skupině pacientů léčených LHRH analogy (33 vs. 5 %; $p=0,001$). Celkem devět událostí bylo hodnoceno jako velká KVK (2× úmrtí, 1× IM, 2× CMP a 4× katetrizace se stentem). Také výskyt velkých KVK byl výrazně častější při léčbě LHRH analogy (8 vs. 1 pacient; $p=0,013$). Léčba degarelixem tak snížila riziko vzniku velké KVK o absolutních 12 %. Také doba do výskytu KVK, respektive velké KVK, byla významně prodloužena při léčbě degarelixem ($p=0,001$, respektive $p=0,013$). Pouze vstupní hodnota natriuretického peptidu (NTproBNP) predikovala vznik KVK během studie.

Poslední dvě studie, které zmíníme, jsou stále aktivní bez zatím dostupných výsledků. Z klinického hlediska je důležité, že jejich primárním cílem je právě hodnocení KVK při HL. Kanadská studie RADICAL PC (15) plánuje zařadit celkem 6000 pacientů s KP a během průměrné doby tří let sledovat incidenci KVK a hlavní rizikové faktory pro jejich vznik. Studie bude také hodnotit, zda preventivní opatření vedou k redukci rizika vzniku KVK u pacientů s KP. Pacientům bez pravidelných kardiologických kontrol budou doporučena preventivní opatření (aspirin, statiny, antihypertenziva a doporučení ohledně diety nebo fyzické aktivity). Pacienti nevhodní k intervenci budou představovat kontrolní skupinu. U prvních 421 zařazených pacientů jsou známé klinické parametry. Ze všech pacientů bylo nově s KP diagnostikováno celkem 334 mužů, dalších 87 zahájilo HL v první linii. Metastázy mělo 25 pacientů a radioterapii podstoupilo 62 mužů. Celkem 56 % pacientů bylo randomizováno k preventivním opatřením. Hypertenzi má 41 % pacientů, téměř třetina z dříve neléčených mužů má také vyšší krevní tlak při randomizaci. Anamnézu DM má 17 % pacientů, 55 % jsou bývalí nebo aktivní kuřáci a 81 % má

Obr. 2. Povědomí o nežádoucích účincích hormonální léčby u pacientů s karcinomem prostaty podle míry kardiovaskulárního rizika (podle 17)



nadváhu (45 %) nebo jsou obézní (36 %). Třetina pacientů užívá statiny a třetina nesteroidní antiagregancia. Pacienti, kteří zahájili HL, jsou starší (71 vs. 67 let; $p < 0,0001$) a mají vyšší incidenci preexistujícího KVO (20 vs. 11 %; $p = 0,003$) proti mužům bez podání HL.

Zásadní informace o vlivu LHRH analog nebo degarelixu však přinese multicentrická studie PRONOUNCE (16), která plánuje randomizovat celkem 900 pacientů s preexistujícím KVO k podání degarelixu nebo leuprorelinu. Délka léčby bude 12 měsíců. Mezi hlavní vstupní kritéria patří pokročilý KP, indikace k HL a předem definované KVO. Primárním cílem studie je doba do první velké KVK (úmrť z jakýchkoli příčin, vznik IM nebo CMP). Mezi sekundární cíle patří doba do IM, CMP, hospitalizace pro nestabilní anginu pectoris, úmrť z jakýchkoli příčin nebo úmrť na KVK. První výsledky studie můžeme očekávat v roce 2021. Studie probíhá také v České republice nebo na Slovensku.

Jak postupovat u pacientů s karcinomem prostaty a plánovanou dlouhodobou hormonální léčbou?

Komplikace při HL jsou velmi odlišné od NÚ jiných dlouhodobě podávaných léků (např.

antihypertenziva, perorální antidiabetika, psychofarmaka). Nežádoucí účinky ostatních systémových léků můžeme považovat za tzv. vedlejší NÚ (exantém, nevolnost, průjem, zácpa apod.), které můžeme změnit buď změnou třídy léčiva, nebo podpůrnými léky (antihistaminika, metoklopramid, antidiarhoika, laxativa). Nežádoucí účinky HL však vychází z principu jejich účinku, tedy snížení testosteronu. Vlastní NÚ představují pouze zlomek ze všech NÚ (např. u degarelixu lokální reakce nebo bolestivost v místě vpichu). Většina NÚ však vyplývá z dosažení kastační hladiny testosteronu, což je vlastně cíl této léčby.

Těžko můžeme zmírnit NÚ dodáním testosteronu, musíme tedy pacienta informovat o preventivních opatřeních při dlouhodobé HL. Že se tomu tak ne vždy děje, demonstruje elegantní multicentrická studie, ve které se autoři dotázali celkem 411 pacientů s KP na jejich povědomí o NÚ HL a míře informování od ošetřujícího lékaře (17). Šetření provedla nezávislá společnost. Celkem 83 % pacientů splňovalo kritéria vysokého rizika pro vznik KVK při HL. Povědomí pacientů o KVK při HL bylo velmi nízké (7 %) (obrázek 2). Vědomí vyššího rizika KVK bylo lepší mezi pacienty se zvýšenou hladinou cholesterolu (17 vs. 3 %). Naprostá

většina pacientů však byla informována například o riziku erektilní dysfunkce (75 %). Pouze 26 z 411 (6,3 %) pacientů bylo informováno o možných KVK při HL. Necelé dvě třetiny pacientů pak upravily svůj životní styl s ohledem na riziko NÚ HL.

Před zahájením HL je tedy nutné pacienta pečlivě upozornit na okamžité (návaly horka) i dlouhodobé NÚ. Vždy doporučujeme přiměřené a bezpečné zvýšení pohybové aktivity, úpravu dietního režimu a také zapojení mentálních aktivit do každodenního programu (např. luštění křížovek, televizní kvízy apod.). Smyslem všech doporučení je tak předcházet zhoršení zdravotního stavu při dlouhodobé HL, a ne řešit až vzniklé komplikace.

Závěr

Dlouhodobá HL KP je spojena s řadou systémových NÚ. Na rozdíl od jiných dlouhodobých medikací neexistuje kauzální léčba těchto NÚ, které vyplývají ze snížení testosteronu na kastační úroveň. Před zahájením HL bychom měli s pacientem pečlivě probrat všechny možné NÚ, zvážit jeho komorbiditu, konkomitanti medikaci, a hlavně přihlížet k možnému vzniku KVK. Ukazuje se, že pacienti s anamnézou KVO budou více profitovat z léčby LHRH antagonisty (degarelix) ve srovnání s LHRH analogy. Randomizované studie cílené přímo na riziko KVK přinesou zásadní informace o výběru správné formy HL u pacientů s pokročilým nebo metastatickým KP.

Článek byl podpořen projektem

MZ ČR RVO-VFN64165.

Autor prohlašuje, že má následující

možný konflikt zájmů:

Konzultace: Janssen, Astellas, Bayer, Ferring

Přednášející: Ferring, Janssen, Astellas, Ipsen, Bayer

Edukační granty: Ferring, Janssen

Investigátor v klinických studiích: Janssen,

Astra Zeneca, ImClone, Orion Pharma,

Aragon Pharmaceuticals, Bayer

LITERATURA

1. Zpráva o zdraví obyvatel České republiky. Ministerstvo zdravotnictví České republiky, Praha 2014. [online] [cit. 2019–07–19]. Dostupné z: <http://www.mzcr.cz/verejne/Soubor.aspx?souborID=20954&typ=application/pdf&nazev=Zpr%C3%A1va%20o%20zdrav%C3%AD%20obyvatel%20C4%8CR%202014.pdf>.
2. Mottet N, van der Bergh RCN, Briers E. EAU-EANM-ESUR-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer 2019. [online] [cit. 2019–07–25]. Dostupné z: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>.

3. Matoušková M. Farmakoterapie karcinomu prostaty. Farmakoterapie 2006; 1(16): 84–90.
4. Čapoun O. Hormonální prostředí prostaty a principy hormonální léčby. In: Matoušková M, Svoboda T, eds. Multimodální přístup k nádorům močového měchýře a prostaty. Olomouc: Solen; 2018: 182–192.
5. Čapoun O. Konvenční hormonální léčba karcinomu prostaty. In: Marek Babjuk, Jindřich Finek. Kastačně rezistentní karcinom prostaty. Farmakon Press, Praha 2017: 45–54.

6. Qan'ir Y, DeDeaux D, Godley PA, Mayer DK, Song L. Management of Androgen Deprivation Therapy-Associated Hot Flashes in Men With Prostate Cancer. Oncol Nurs Forum. 2019; 46(4): E107–E118.
7. Casey RG, Corcoran NM, Goldenberg SL. Quality of life issues in men undergoing androgen deprivation therapy: a review. Asian J Androl. 2012; 14(2): 226–231.
8. Crawford ED, Schally AV, Pinthus JH, et al. The potential role of follicle-stimulating hormone in the cardiovascular, meta-

bolic, skeletal, and cognitive effects associated with androgen deprivation therapy. *Urol Oncol.* 2017; 35(5): 183–191.

9. Crawford ED, Schally AV, Eckel RH. Cardiometabolic Effects Associated With Androgen Deprivation Therapy: Potential Mechanism of Action. [online] [cit. 2019–07–26]. Dostupné z: <https://grandroundsinurology.com/wp-content/uploads/2019/02/Cariometabolic-Effects-Associated-with-ADT.pdf>

10. 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.

11. 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.

12. 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.

13. Albertsen PC, Klotz L, Tombal B, et al. Cardiovascular morbidity associated with gonadotropin releasing hormone agonists and an antagonist. *Eur Urol.* 2014; 65(3): 565–573.

14. Margel D, Peer A, Ber Y, et al. Cardiovascular morbidity in a randomized trial comparing GnRH-agonist and GnRH-antagonist among patients with advanced prostate cancer and pre-existing cardiovascular disease. *J Urol.* 2019 Jun 12;101097JU00000000000000384.

15. Pinthus JH, Klotz L, Lukka H, et al. Cardiovascular disease characteristics of newly diagnosed prostate cancer patients: findings from the pilot phase of RADICAL PC: a prospective study of cardiovascular disease in men with prostate cancer. *J Urol.* 2017; 197: e163 448.

16. A Trial Comparing Cardiovascular Safety of Degarelix Versus Leuprolide in Patients With Advanced Prostate Cancer and Cardiovascular Disease (PRONOUNCE). [online] [cit. 2019–08–01]. Dostupné z: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02663908>.

17. Merseburger A, Bro Falkenberg A, Kornilova OJ. New study suggests patients with advanced prostate cancer on androgen deprivation therapy need more dialogue with health care provider, especially around cardiovascular risk. *World J Urol.* 2019; 37(6): 1085–1093.