



Cardiotoxiciteit bij prostaatkanker

En hoe hier mee om te gaan

Cheryl Bruijnen, internist-oncoloog



UMC Utrecht

Disclosure belangen spreker

(potentiële) belangenverstrengeling	Geen / Zie hieronder
Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties met bedrijven	Bedrijfsnamen
<ul style="list-style-type: none">• Sponsoring of onderzoeksgeld• Honorarium of andere (financiële) vergoeding• Aandeelhouder• Andere relatie, namelijk ...	<ul style="list-style-type: none">• geen• Presentatievergoeding en/ of adviesraden van J&J, Novartis, Ipsen, Bayer <p>Vergoeding voor de afdeling</p>

Studies on Prostatic Cancer

I. The Effect of Castration, of Estrogen and of Androgen Injection on Serum Phosphatases in Metastatic Carcinoma of the Prostate*

Charles Huggins, M.D., and Clarence V. Hodges, M.D.

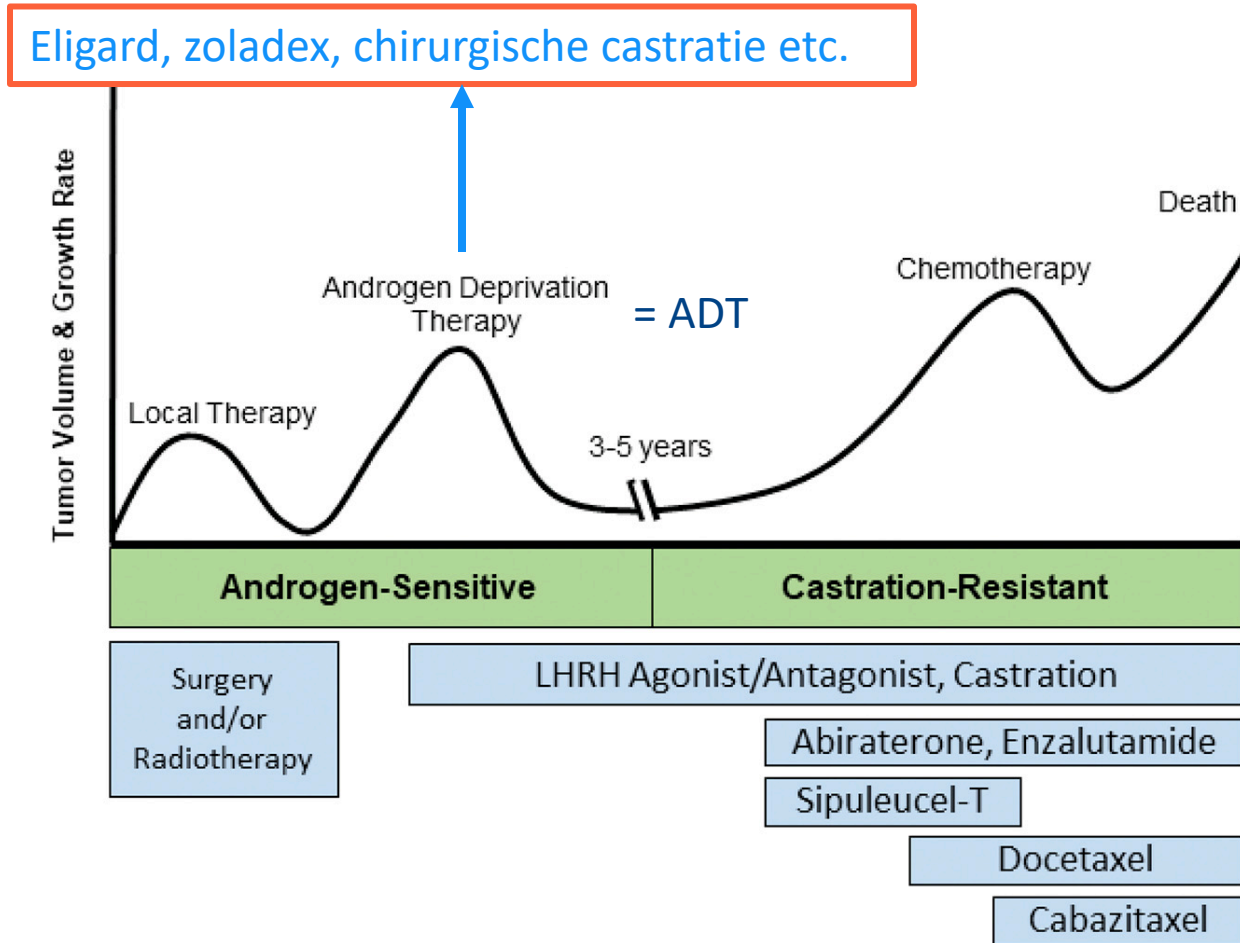
(From the Department of Surgery, the University of Chicago, Chicago, Illinois)

(Received for publication March 22, 1941)

(Reprinted with permission from Cancer Res, 1: 293-297, 1941)

Carcinoma of the prostate gland is peculiarly favorable for endocrine investigation since frequent serial observations of Colorimetric procedures were carried out with the Evelyn photoelectric colorimeter using a 6600 Å filter. The results

Hormoongevoelig (mHSPC) versus castratie-resistent (mCRPC)



Abirateron + niraparib of olaparib
(BRCA+) (MAGNITUDE/ PROpel)

Anti-PD1
(MSI-h)

Enzalutamide + talazoparib
(BRCA+) (TALAPRO)

Lutetium-PSMA

Docetaxel

PARPi
(BRCA +) (PROFOUND)

Enzalutamide

Toevoeging
carboplatin?

Abiraterone + prednison

Cabazitaxel

Radium-223 (bone dominant)

1^e lijn

2^e lijn

3^e lijn

mCRPC

ADT

ARPI +
radiotherapie?

ADT +

Docetaxel (6x)
(CHAARTED, STAMPEDE)

Bone health!

Abiraterone + prednison
(STAMPEDE, LATTITUDE)

Enzalutamide
(ENZAMET)

Apalutamide
(TITAN)

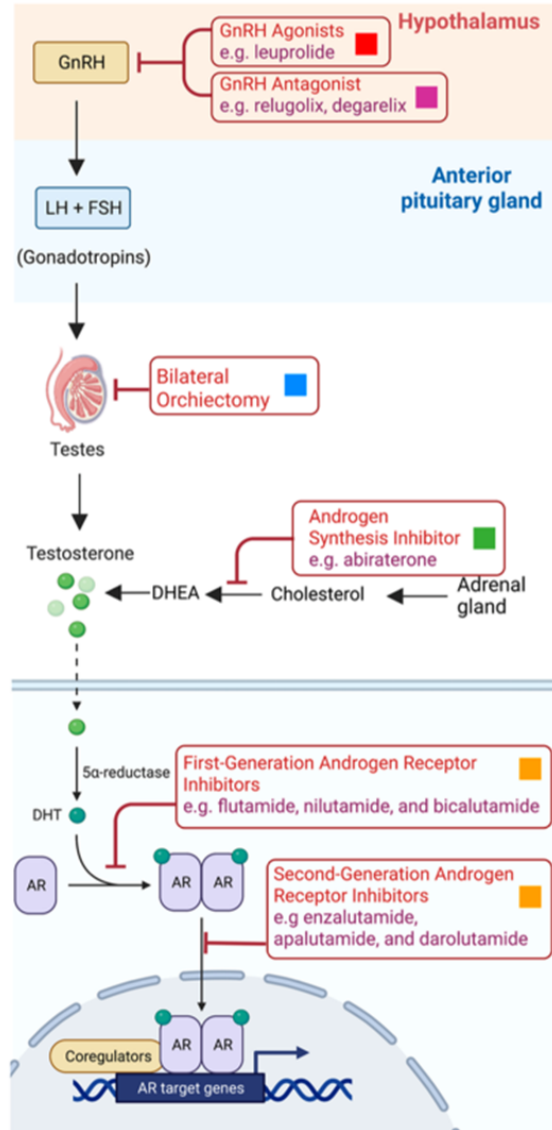
Radiotherapie

Docetaxel (6x) +
abirateron/ pred
(PEACE-1)

mHSPC



Anti-hormonale behandeling prostaatkanker



ADT:

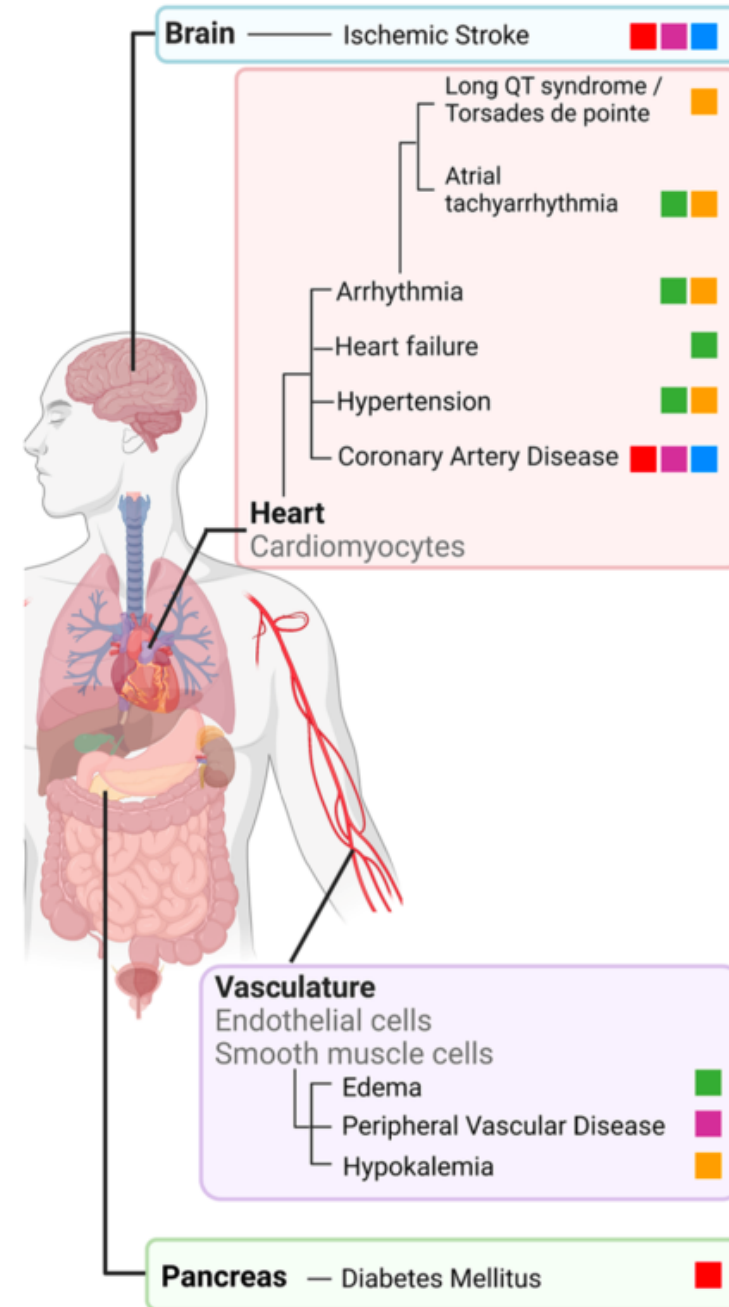
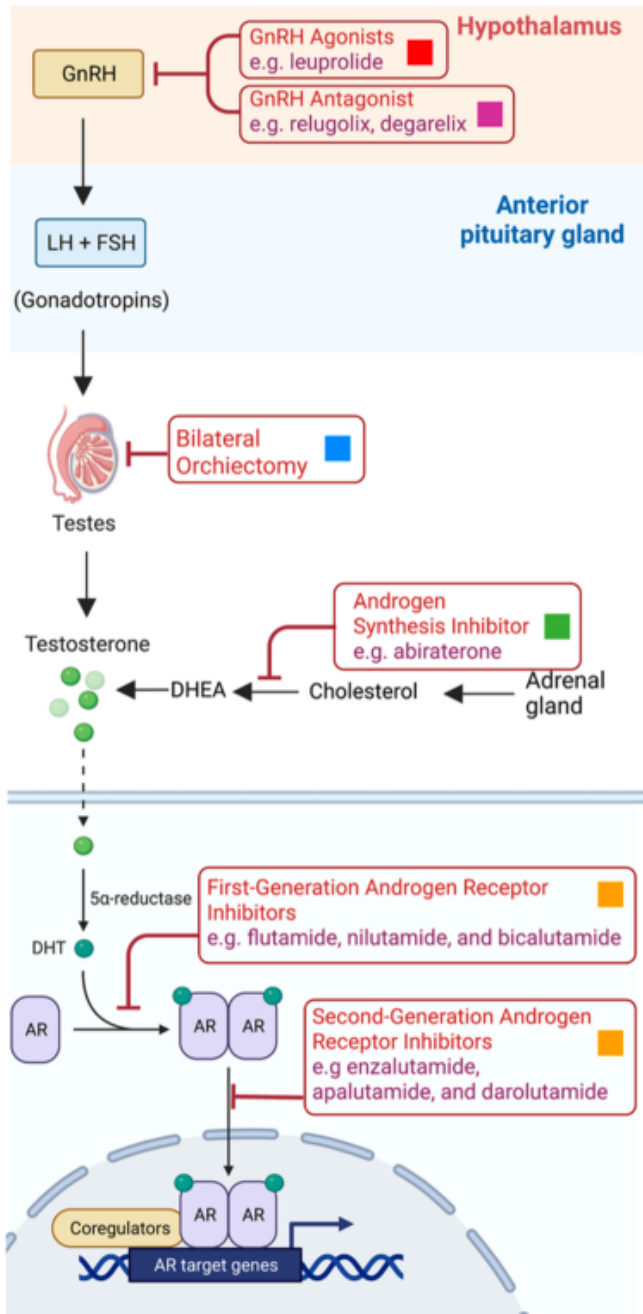
- LHRH-agonisten
- LHRH-antagonisten
- Chirurgische castratie

Androgen receptor pathways inhibitors (ARPI):

- Abirateron

Androgen receptor pathways inhibitors (ARPI):

- Enzalutamide
- Darolutamide
- Apalutamide



ADT en cardiovasculaire toxiciteit



Associatie ADT met 'cardiale events'

> J Clin Oncol. 2006 Sep 20;24(27):4448-56. doi: 10.1200/JCO.2006.06.2497.

Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer

Nancy L Keating ¹, A James O'Malley, Matthew R Smith

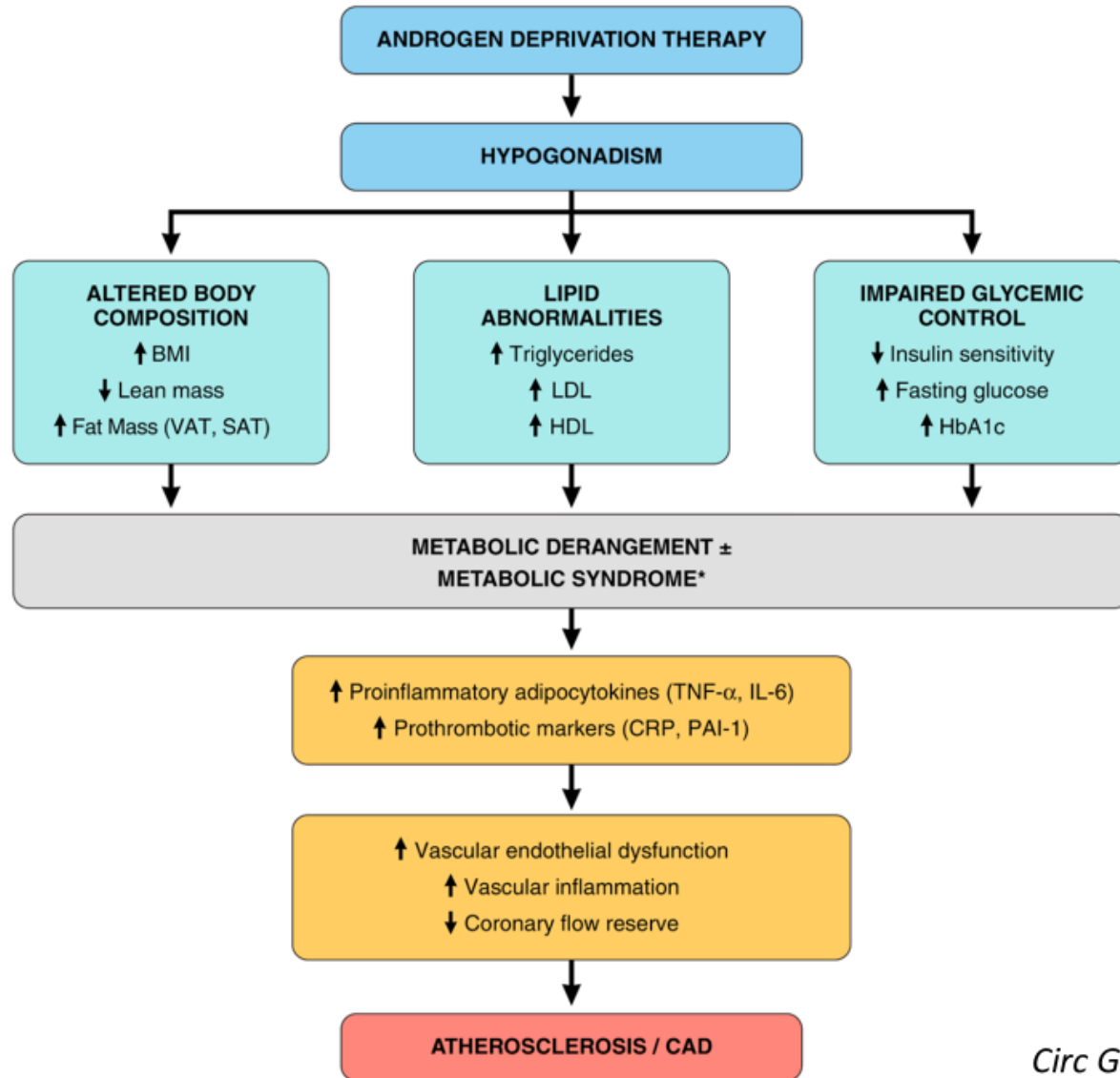
- Observational study, SEER-Medicare database, n = 73K
- GnRH agonist uses associated with
 - Increased risk of DM, HR 1.44; p<0.001
 - Increased risk of CHD, HR 1.1.6; p<0.001
 - Increased risk of MI, HR 1.11; p=0.03
 - Increased risk of SCD, HR 1.34; p<0.004.
- Men treated with orchiectomy were more likely to develop diabetes (adjusted HR, 1.34; p<0.001)
- This finding has spurred numerous observational studies and retrospective studies from randomized controlled trials (RCTs).

Er is een duidelijke relatie met het gebruik van ADT en diabetes, hartziekten, myocard infarct en acute hartdood.

Associatie ADT met 'cardiale events'

	Type	Treatment Agent (No. of Patients)	Comparator Agent (No. of Patients)	CV Mortality	Any Nonfatal CVD	Myocardial Infarction	Stroke
Nguyen et al ¹⁹	RCT	ADT (n=2200)	Nonimmediate ADT (n=1941)	RR, 0.93 (CI, 0.79–1.10; P=0.41; I ² =0%; N=8)			
Bourke et al ²⁰	RCT	ADT (n=1065)	Nonimmediate ADT (n=814)	RR, 1.06 (CI, 0.80–1.40; P=0.69; I ² =0%; N=4)			
Zhao et al ¹⁸	Obs.	ADT (n=129 802)*	Non-ADT (n=165 605)*	HR, 1.17 _± (CI, 1.04–1.32; P=0.01; I ² =57%; N=6)	HR, 1.10 (CI, 1.00–1.21; P=0.06; I ² =72%; N=6)	HR, 1.10 (CI, 0.97–1.26; P=0.14; I ² =68%; N=6)	
Zhao et al ¹⁸	Obs.	ADT (n=39 465)*	Watchful waiting (n=43 648)*	HR, 1.30 _± (CI, 1.13–1.50; P=0.0003; I ² =0%; N=4)	HR, 1.19 _± (CI, 1.08–1.30; P=0.0004; I ² =0%; N=3)		
Carneiro et al ¹⁶	Obs.	ADT (n=52 308)	Non-ADT (n=74 590)	OR, 1.92 (CI, 0.79–4.68; P=0.15; I ² =97%; N=3)	OR, 1.06 (CI, 0.70–1.61; P<0.78; I ² =100%; N=2)	OR, 2.05 _± (CI, 1.93–2.17; P<0.00001; I ² =100%; N=2)	OR, 1.07 (CI, 0.66–1.72; P=0.79; I ² =99%; N=2)
Carneiro et al ¹⁶	RCT	ADT (n=8388)	Non-ADT (n=8411)	OR, 0.97 (CI, 0.81–1.18; P=0.79; I ² =0%; N=6)	OR, 1.55 _± (CI, 1.09–2.20; P=0.01; I ² =0%; N=3)	OR, 1.23 (CI, 0.92–1.64; P=0.16; I ² =0%; N=2)	OR, 1.02 (CI, 0.71–1.46; P=0.93; I ² =0%; N=2)
Meng et al ¹⁷	Obs.	ADT (n=74 538)	Non-ADT (n=85 947)				HR, 1.12 (CI, 0.95–1.32; P=0.16; I ² =85%; N=6)
Meng et al ¹⁷	Obs.	ADT (n=39 029)	Watchful waiting (n=42 073)				HR, 1.16 _± (CI, 1.03–1.31; P=0.01; I ² =0%; N=2)

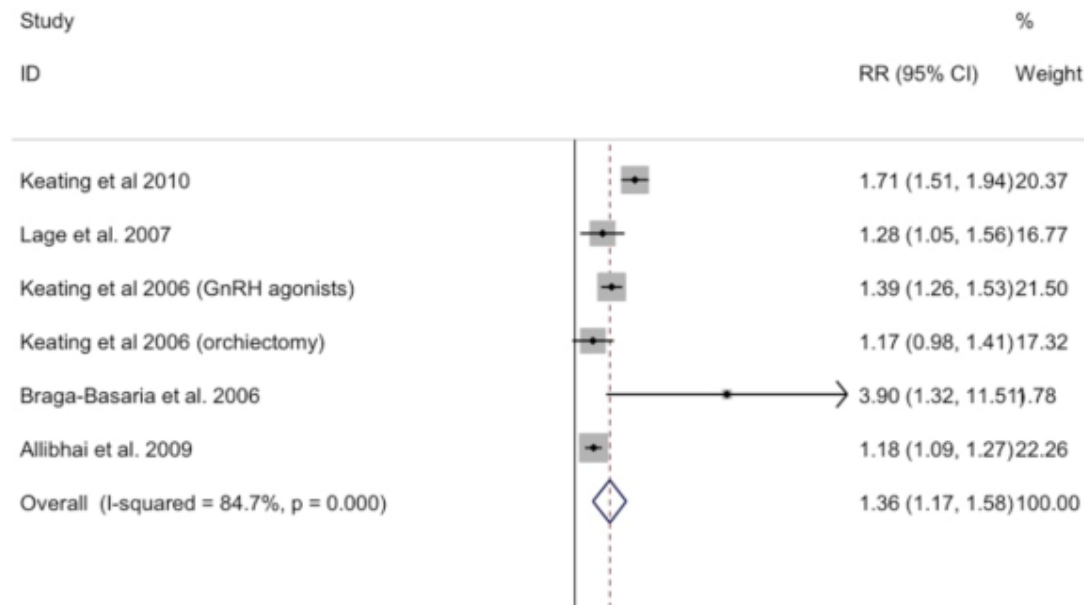
The comparator (non-ADT) group in these studies could include radical prostatectomy, radiotherapy, or watchful waiting.



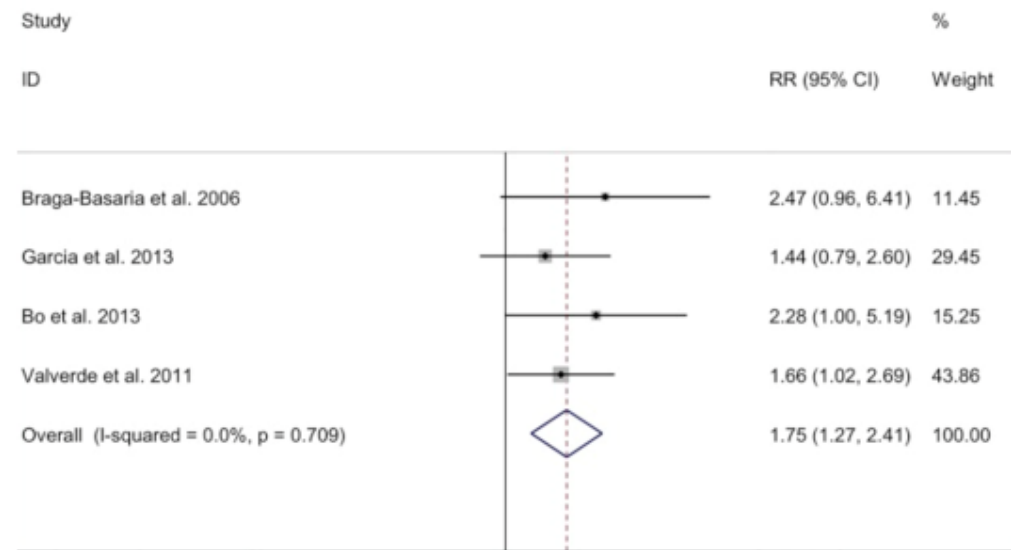
Circ Genom Precis Med. 2021

ADT en risico op metabool syndroom

ADT associated with 36% risk of DM and 75% risk of MetS



Diabetes



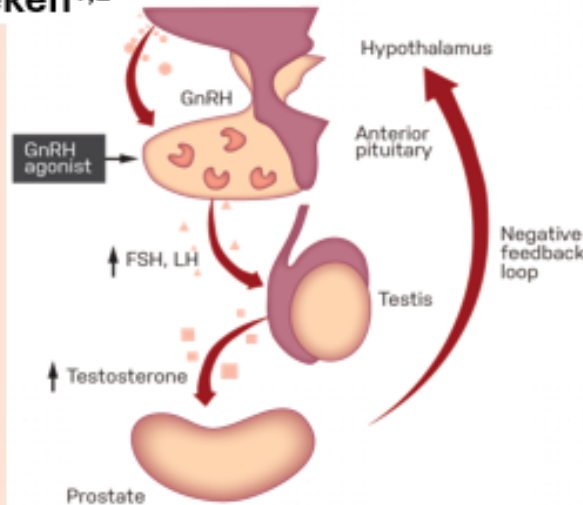
Metabool syndroom

LHRH-agonist of LHRH-antagonist?

LHRH (GnRH) agonists

Vermindert de activiteit van LHRH/GnRH-receptoren en bereikt castratie binnen 2 tot 4 weken^{1,2}

- Initiële overstimulatie van LHRH-receptoren leidt tot een tijdelijke toename of 'flare' in de productie van LH en testosteron.
- Chronische toediening leidt uiteindelijk tot onderdrukking van LH, wat resulteert in onderdrukking van testosteron.^{1,2}

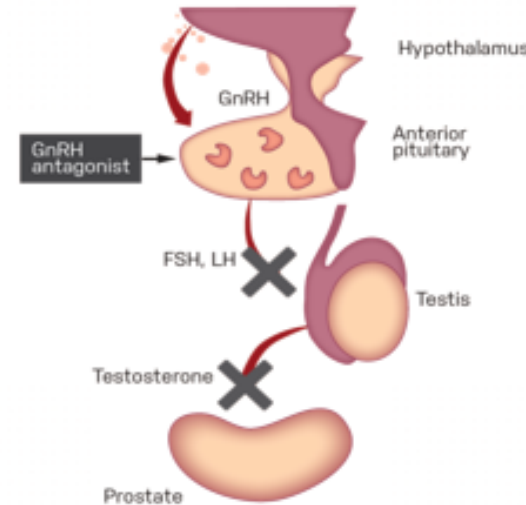


Toegediend als depotinjecties met een frequentie van 1, 3 of 6 maanden²

LHRH (GnRH) antagonists

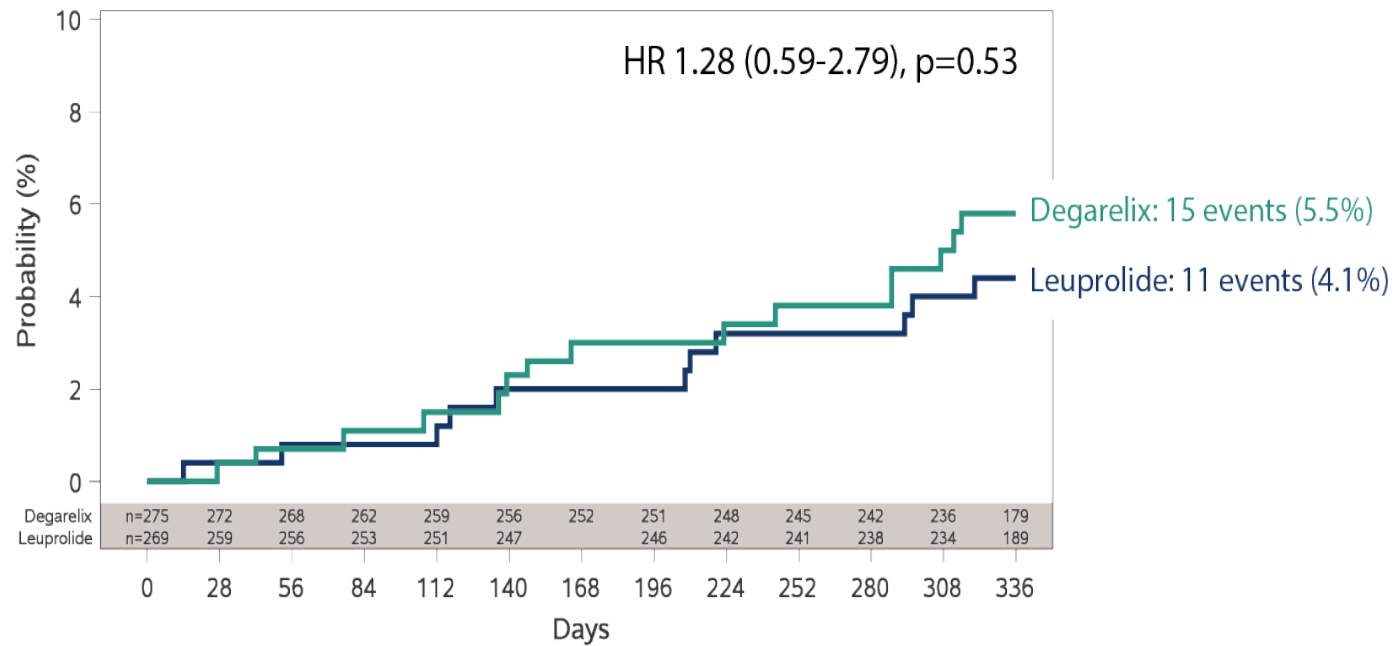
Bindt aan, maar stimuleert de LHRH-receptoren niet, en bereikt castratie op dag 3 van de behandeling^{1,2}

- LHRH-antagonisten hebben een intermediair begin van werking, waarbij de afgifte van gonadotrofinen wordt voorkomen door blokkade van de receptoren, wat leidt tot een snelle onderdrukking van LH en testosteron.^{1,2}



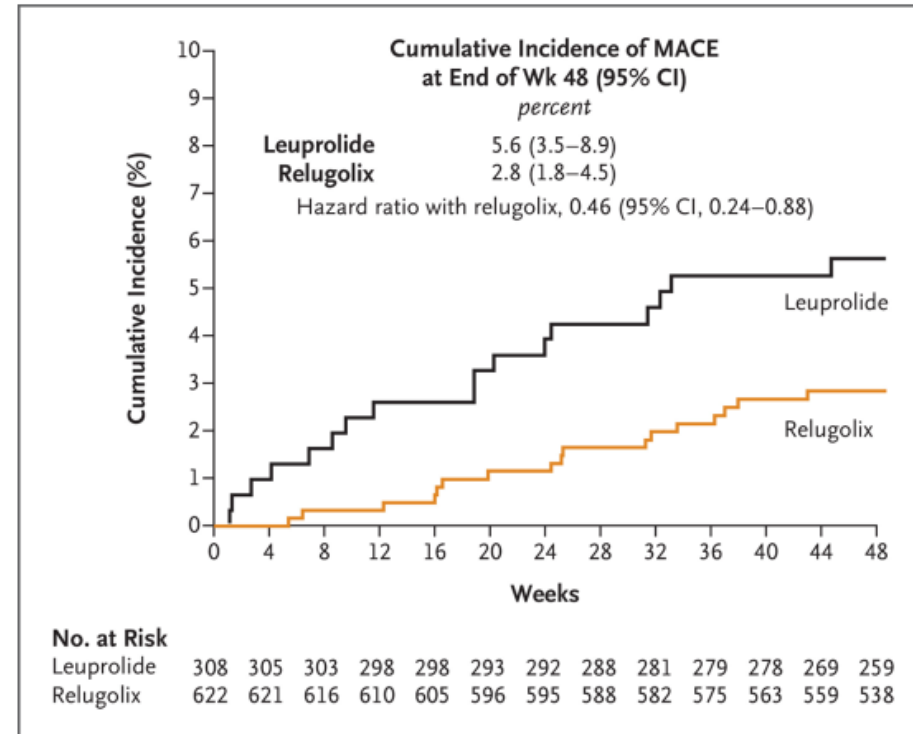
Geen langwerkende depotformulering beschikbaar; maandelijkse injectie en dagelijkse orale formuleringen zijn beschikbaar²

LHRH-agonist or LHRH-antagonist?



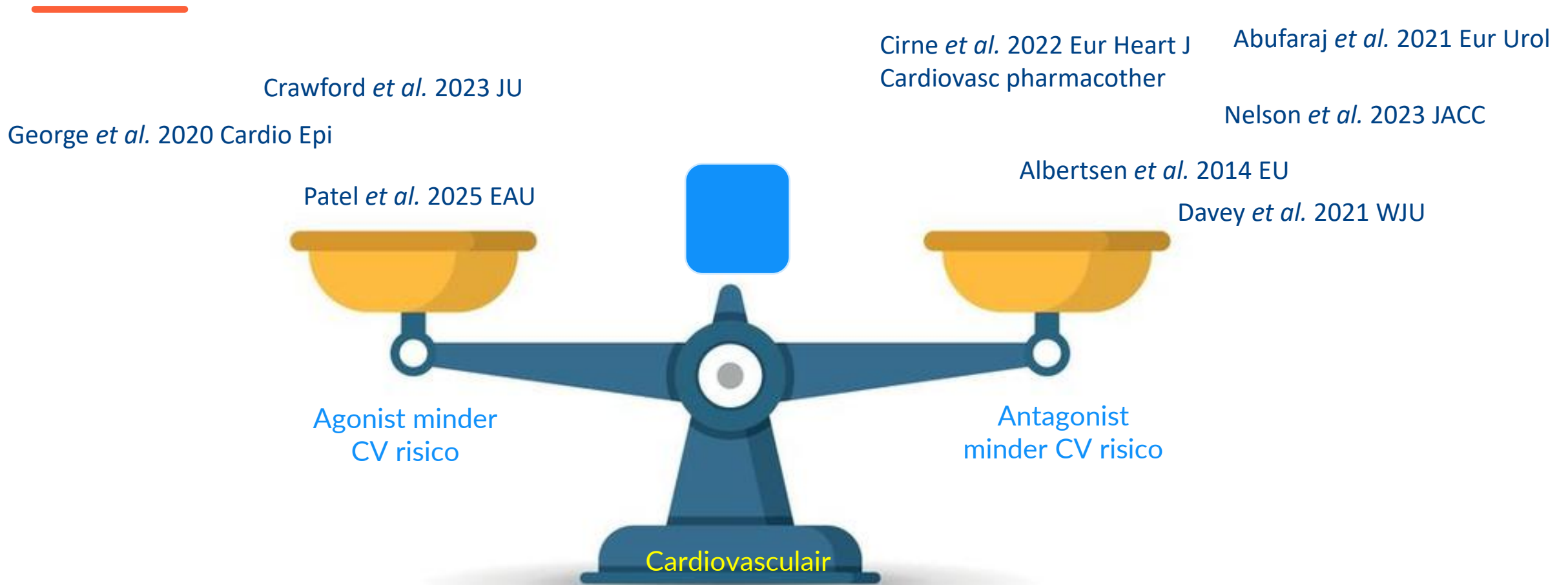
LHRH-agonist or LHRH-antagonist?

- Phase III trial demonstrates relugolix (GnRH antagonist) reduces risk of MACE and achieves superior testosterone suppression compared to that of leuprolide (GnRH agonist).
- HERO trial- 54% reduction in MACE with relugolix compared to leuprolide
- In metanalysis (6 Phase III trials) - men with preexisting CVD, the risk of cardiac events within 1 year therapy was significantly lower with GnRH antagonists than LHRH agonists (HR, 0.44; 95% CI, 0.26 to 0.74; P=0.002).
- The absolute risk reduction in major CV and CVA events at 12 months using GnRH antagonist was 18.1% (95% CI 4.6-31.2, p=0.032).



Shore ND, et al NEJM 2020

Margel D et al. J Urol. 2019

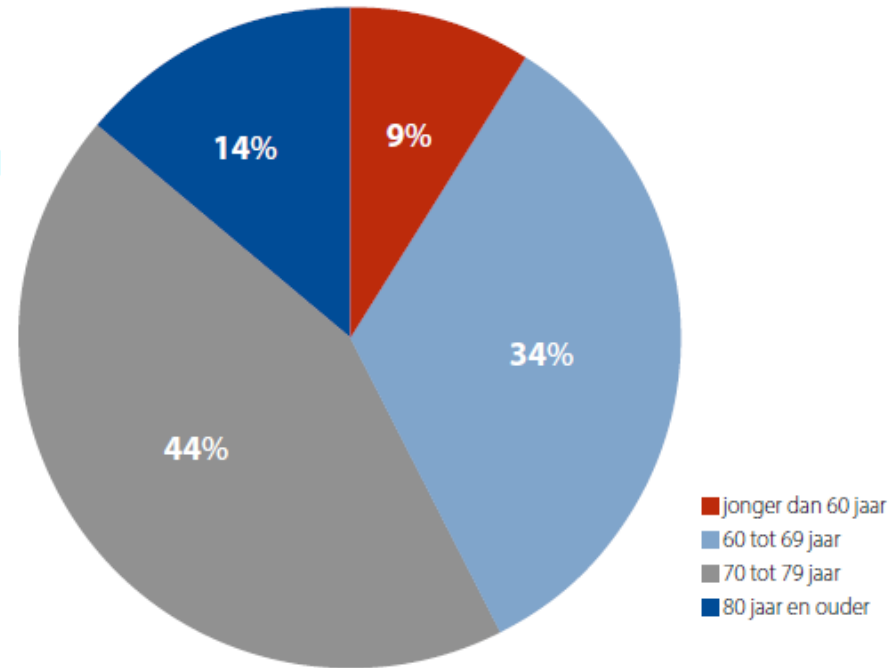


Cardiovasculaire comorbiditeit

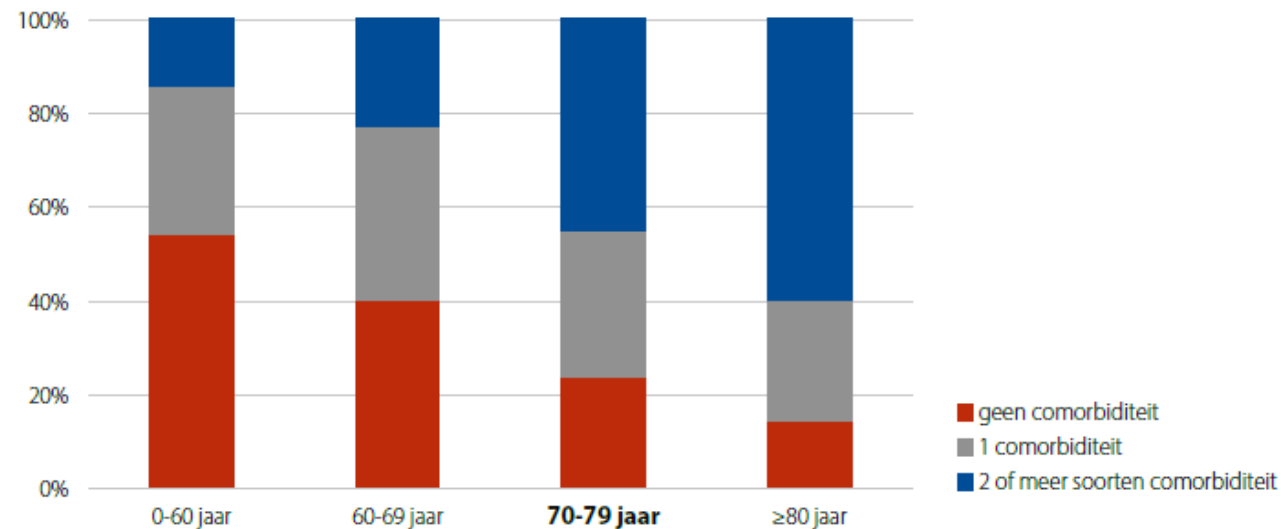
De gemiddelde leeftijd waarop prostaatkanker wordt gediagnosticeerd ligt rond de 70 jaar

Leeftijdsverdeling

Driekwart van de patiënten is bij diagnose tussen de 60 en 80 jaar. De gemiddelde leeftijd bij diagnose is 70 jaar.



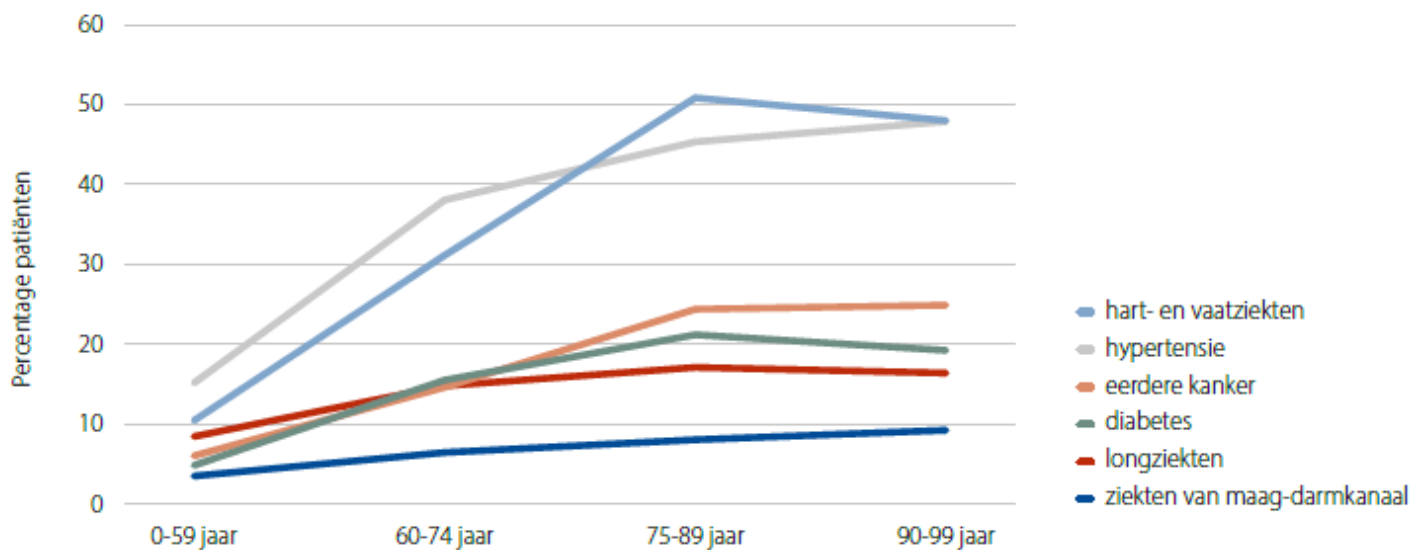
45% van de patiënten met prostaatkanker hebben ≥ 2 comorbiditeiten



Comorbiditeit bij patiënten met prostaatkanker,
gediagnosticeerd in Zuidoost-Nederland, per leeftijdsgroep (n=1.448)

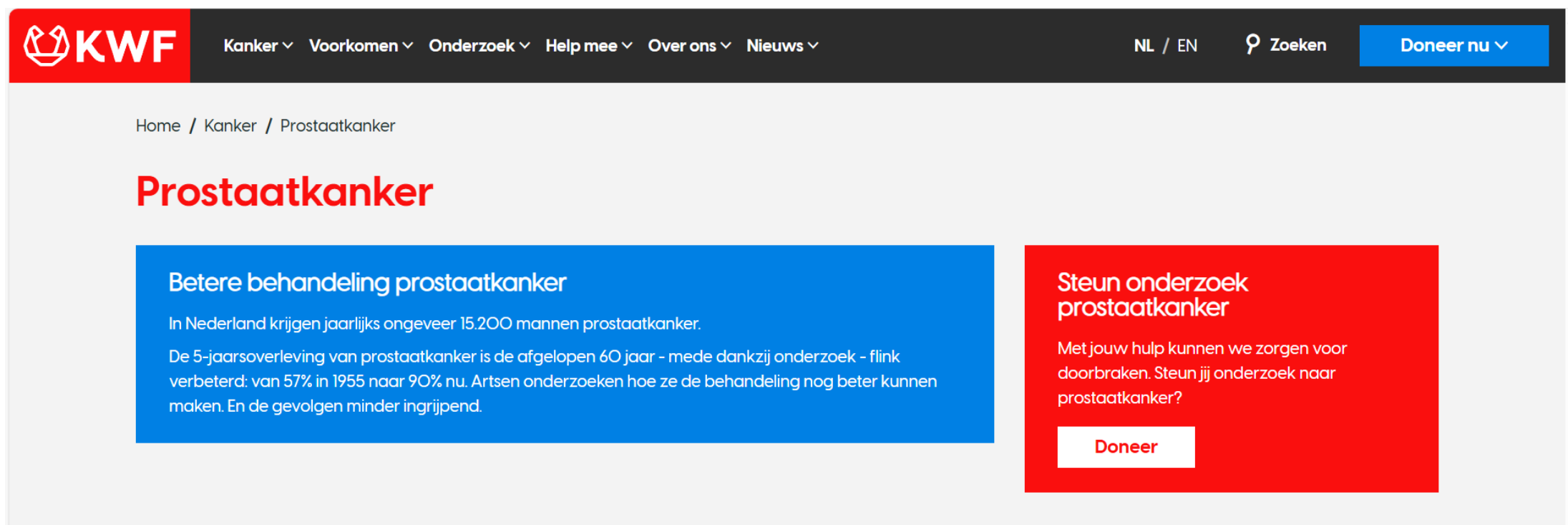
IKNL: prostaatkankerinNL(2016)

Hart- en vaatziekten zijn de meest voorkomende comorbiditeit bij patiënten met prostaatkanker



Specifieke soorten comorbiditeit, gediagnosticeerd in Zuidoost-Nederland, per leeftijdsgroep (bron: NKR/IKNL)

Focus op comorbiditeiten steeds meer van belang, want we houden onze patiënten langer in leven



The screenshot shows the KWF website's page for prostate cancer. The header is dark with the KWF logo on the left and navigation links for 'Kanker', 'Voorkomen', 'Onderzoek', 'Help mee', 'Over ons', and 'Nieuws'. On the right, there are links for 'NL / EN', a search bar labeled 'Zoeken', and a blue 'Doneer nu' button. The main content area has a breadcrumb trail 'Home / Kanker / Prostaatkanker' and a large red heading 'Prostaatkanker'. Below this, there are two main sections: a blue box on the left titled 'Betera behandeling prostaatkanker' with text about the 15,200 annual cases and the improvement in 5-year survival from 57% in 1955 to 90% now; and a red box on the right titled 'Steun onderzoek prostaatkanker' with text asking for help to fund research and a white 'Doneer' button.

KWF

Kanker ▾ Voorkomen ▾ Onderzoek ▾ Help mee ▾ Over ons ▾ Nieuws ▾

NL / EN Zoeken Doneer nu ▾

Home / Kanker / Prostaatkanker

Prostaatkanker

Betera behandeling prostaatkanker

In Nederland krijgen jaarlijks ongeveer 15.200 mannen prostaatkanker.

De 5-jaarsoverleving van prostaatkanker is de afgelopen 60 jaar - mede dankzij onderzoek - flink verbeterd: van 57% in 1955 naar 90% nu. Artsen onderzoeken hoe ze de behandeling nog beter kunnen maken. En de gevolgen minder ingrijpend.

Steun onderzoek prostaatkanker

Met jouw hulp kunnen we zorgen voor doorbraken. Steun jij onderzoek naar prostaatkanker?

Doneer

Cardiovasculaire comorbiditeit is reëel probleem

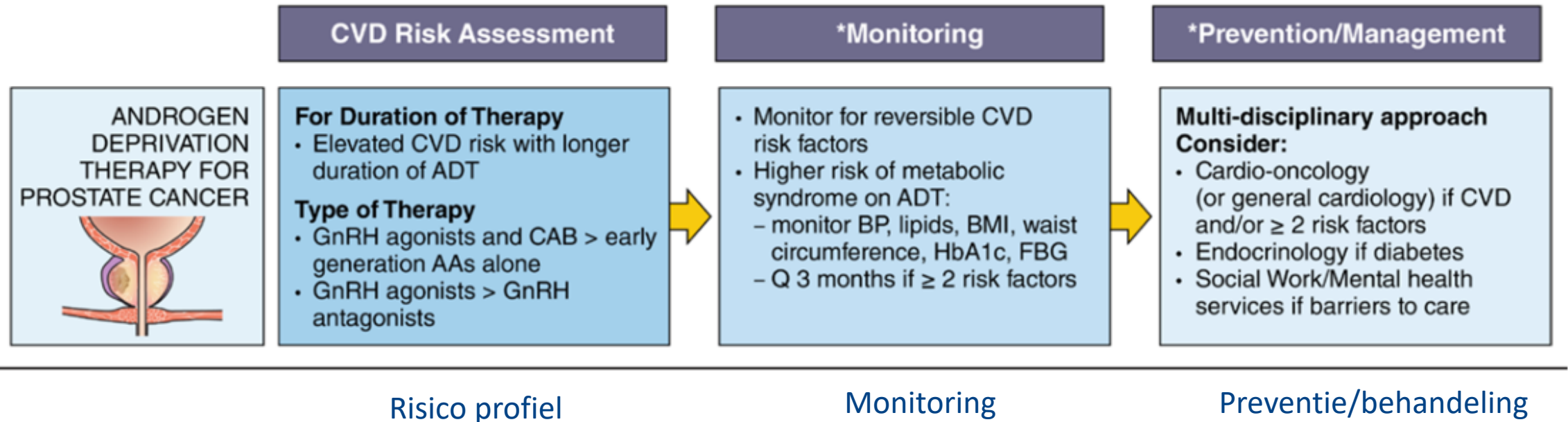
Characteristic	N = 2981	
Baseline characteristics		
Age, median (IQR), y	74	(67, 80)
Race, No. (%)		
White	2129	(71)
Black or African American	351	(12)
Patient declined to respond	287	(9.6)
Other	151	(5.1)
Asian	63	(2.1)
Insurance, No. (%)		
Medicare	2137	(72)
Private	710	(24)
Medicaid	134	(4.5)
BMI >30, No. (%)	211	(7.1)
Charlson Comorbidity Index, median (IQR)	8	(6, 11)
Prostate cancer-specific history, No. (%)		
Family history of prostate cancer	205	(6.9)
History of prostatectomy	514	(17)
History of radiation	325	(11)
Concurrent systemic prostate cancer therapy	950	(32)
Androgen receptor pathway inhibitor	906	(31)
Chemotherapy	184	(6.2)

AIDT type and year of initiation, No. (%), duration on AIDT in mo, IQR)		
Degarelix (January 2018–November 2020)	24	(0.8, 2.2, 1-7.2)
Degarelix (December 2020–March 2024)	56	(1.9, 3.8, 1.5-6.7)
Leuprolide (January 2018–November 2020)	1128	(38, 17.2, 7.1-29.0)
Leuprolide (December 2020–March 2024)	1397	(47, 9.4, 5.8-18.7)
Relugolix	376	(13, 6, 5.2-11.7)
Had any metastatic disease, No. (%)	907	(30)
Cardiovascular background and outcomes		
Median follow-up, median (IQR), mo	20.0	(8.8, 36.3)
Treatment-onset MACE, No. (%)	105	(3.5)
History of previous MACE, No. (%)	381	(13)
At least 1 cardiovascular risk factor*, No. (%)	2368	(79)
No. of cardiovascular risk factors (categorical), No. (%)		
0	624	(21)
1	653	(22)
2	839	(28)
>3	865	(29)
Noncardiovascular mortality, No. (%)	343	(12)
Prostate cancer-specific mortality, No. (%)	188	(6.3)
Cardiovascular mortality, No. (%)	29	(1.0)

Abbreviations: AIDT, androgen deprivation therapy; MACE, major adverse cardiovascular event.

*Cardiovascular risk factors included are listed in methods.

Inschatten risicoprofiel en monitoring



Casus: Jan, 75 jaar

Presenteert zich bij huisarts met pijn in de linker heup

In verband met bekend familiair prostaatacarcinoom besluit huisarts om RT, PSA en röntgenonderzoek uit te voeren:

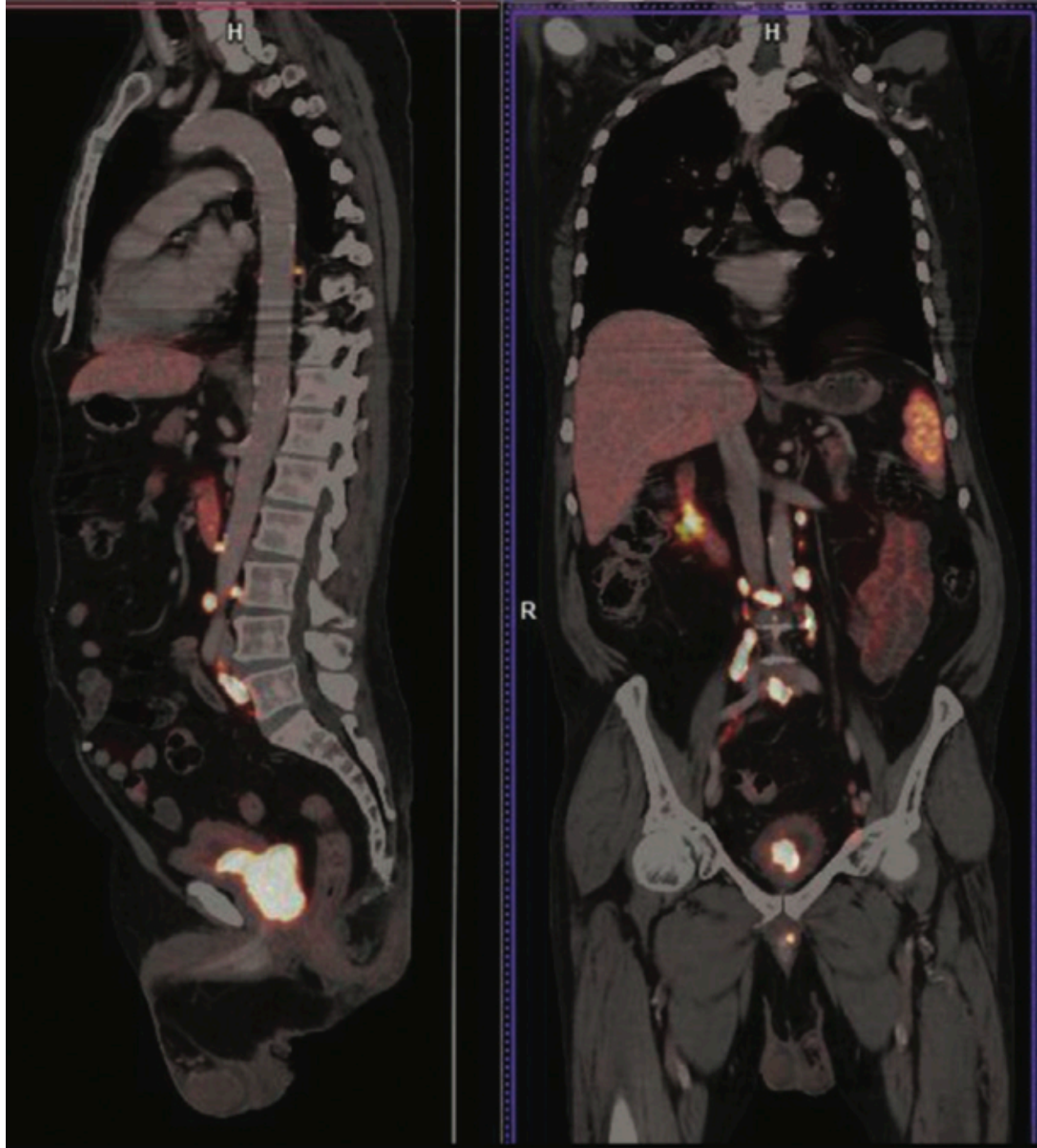
- Afwijkend toucher (T2-3)
- PSA 14
- Röntgenfoto afwijkend

Verwijzing volgt naar uroloog



Workup

- MRI: T3N0Mx
- Target biopten: Gleason 4 + 4
- Beeldvorming PSMA-PET/CT: T3bN1M1b, met oligometastasen (2 botlesies met substraat op low dose CT)
- 5 sibs, waarvan 2 broers prostaatkanker (diagnose leeftijd 65 en 67), vader prostaatkanker op oudere leeftijd



Synchroon low volume mHSPC

- ECOG 1
- Lab: Bloedbeeld normaal, kreatinine 120, AF 135, leverfunctie normaal, CRP 7
- Comorbiditeit:
 - 2021 PTA linker been
 - 2024 NIDDM2
 - hypertensie
 - vroeger gerookt (40PY)
- Cholesterol (totaal 6.5, LDL 4.3, HDL 1.3, TG 2.0 mmol/L)
- HbA1c 68 mmol/mol
- Bloeddruk 146/85, P70 reg
- Gewicht 125kg, lengte 175cm met BMI 40.8

Medicatie

- Amlodipine 10mg
- Atorvastatine 10mg
- Metformine 500mg bd
- Ascal 80mg

Levensverwachting (SMART-REACH)

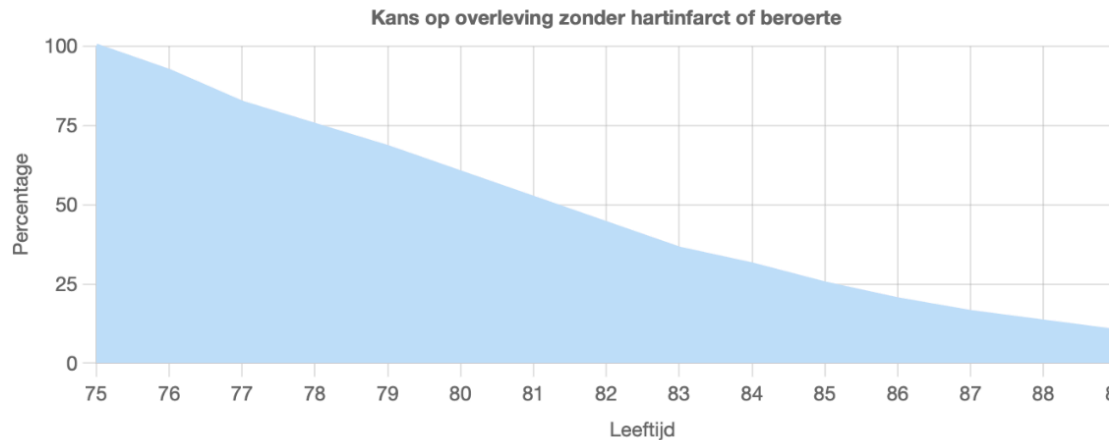
Huidig 10-jaars risico op een hartinfarct, beroerte of CV event bij Jan: **54%**

Behandeling bloeddruk <140 mmHg: winst 0.5 jaar
Ophogen statine: winst 0.6 jaar
HbA1C < 58 mmol/mol: winst 0.3 jaar
Lifestyle + mediterraan dieet: winst 1 jaar
Allen samen: 3 jaar

HVZ-Vrije jaren

10-jaars risico

Lifetime risico



75

Startleeftijd
behandeling ⓘ

81

Levensverwachting ⓘ

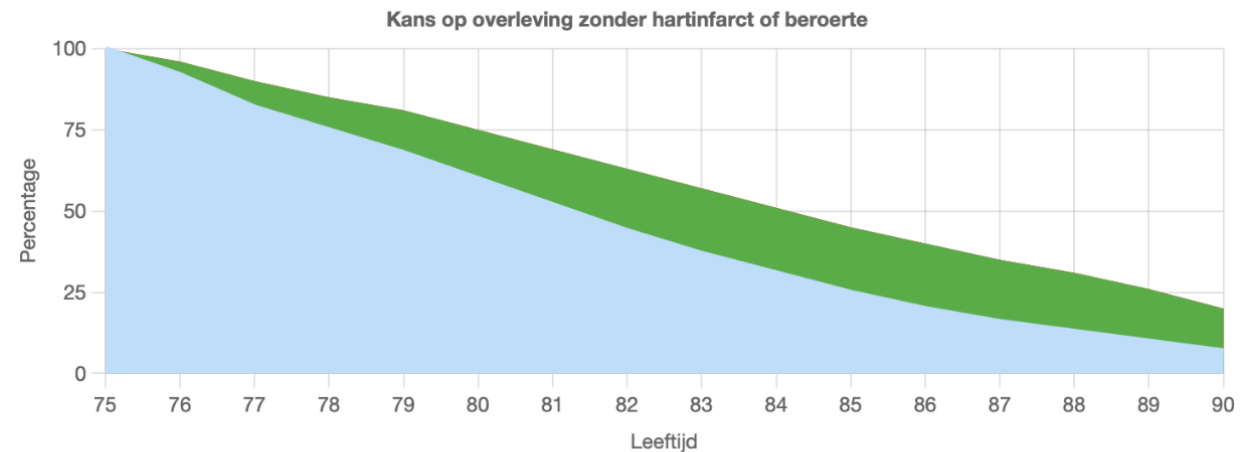
0

Gewonnen
levensjaren ⓘ

HVZ-Vrije jaren

10-jaars risico

Lifetime risico



75

Startleeftijd
behandeling ⓘ

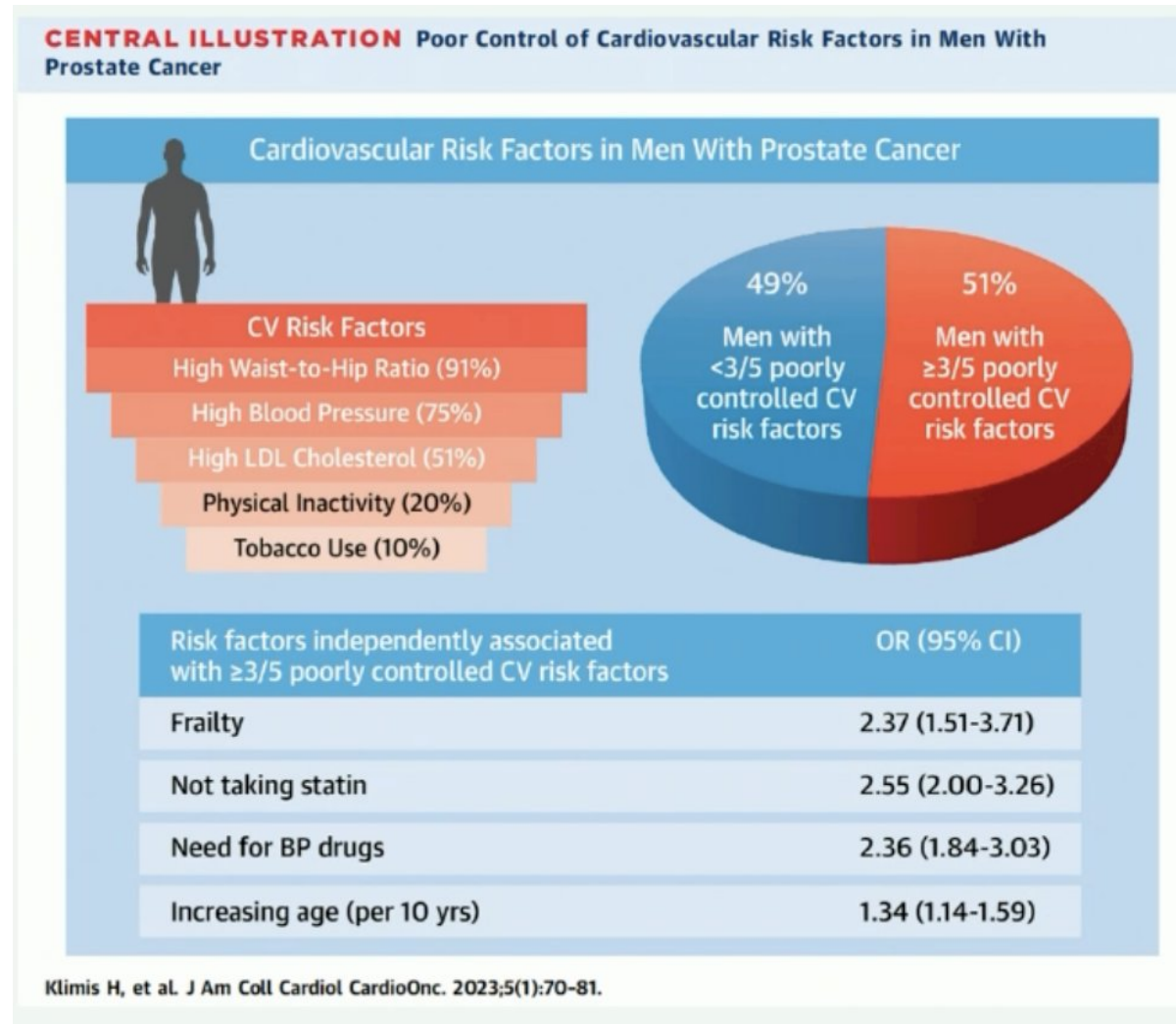
84

Levensverwachting ⓘ

3

Gewonnen
levensjaren ⓘ

Zo goed doen we het nu niet...



Wie?

Oncoloog?

Internist-vasculair geneeskunde?

Cardioloog?



Huisarts?

Verpleegkundige specialist?

Uroloog?

Casus: Jan, 75 jaar

Low volume gemetastaseerd prostaatcarcinoom

VG/ PTA, DM, Hypertensie, hoog cholesterol
Intox/ heeft gerookt

MDO advies = ADT + ARPI of radiotherapie prostaat

Welke ARPI?

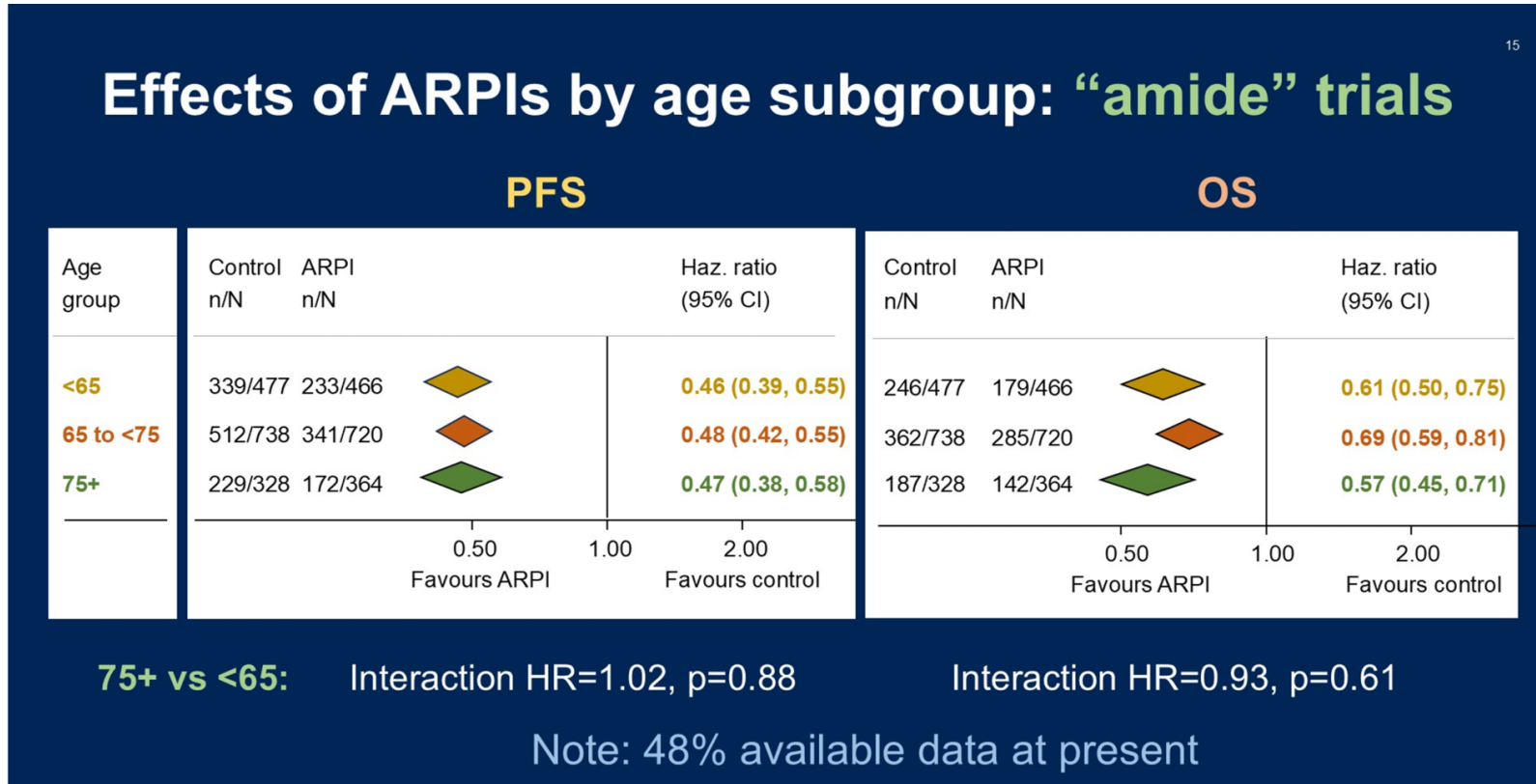


ARPI en cardiovasculaire toxiciteit



Welke ARPI?

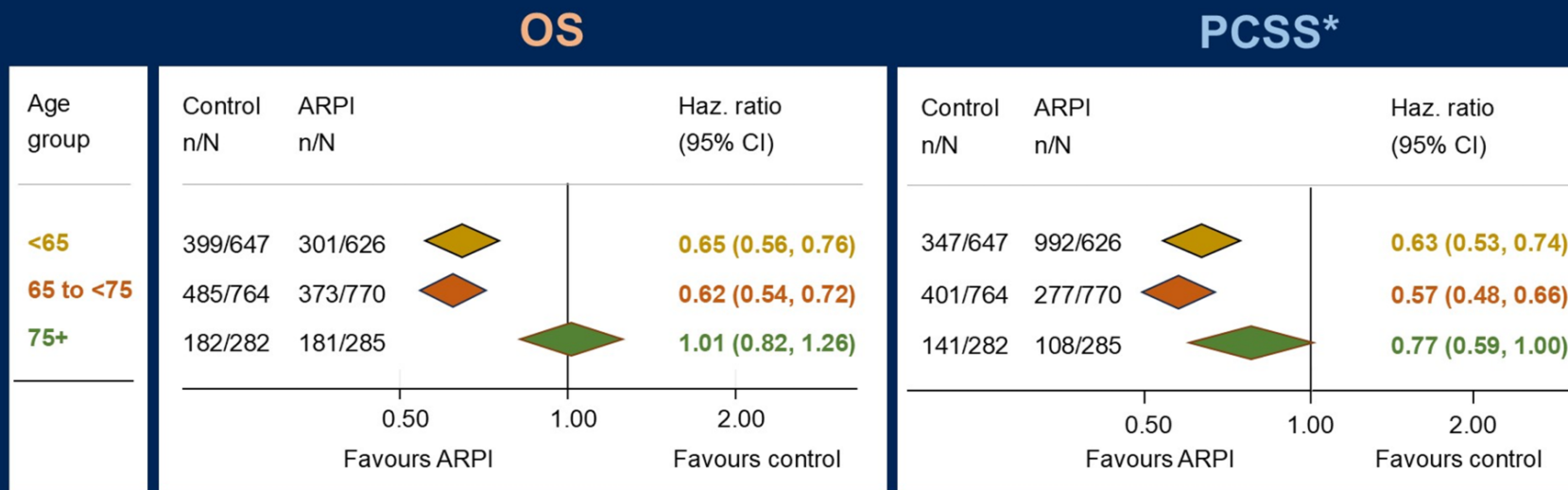
STOPCAP meta-analyse ARPI: 'amides'



STOPCAP Fisher et al. Presented at ASCO GU 2025

STOPCAP meta-analyse ARPI: abirateron

Effects of ARPIs by age group: **abiraterone trials**



75+ vs <65: Interaction HR=1.56, p=0.001

Interaction HR=1.23, p=0.19

*PCSS=prostate cancer-specific survival

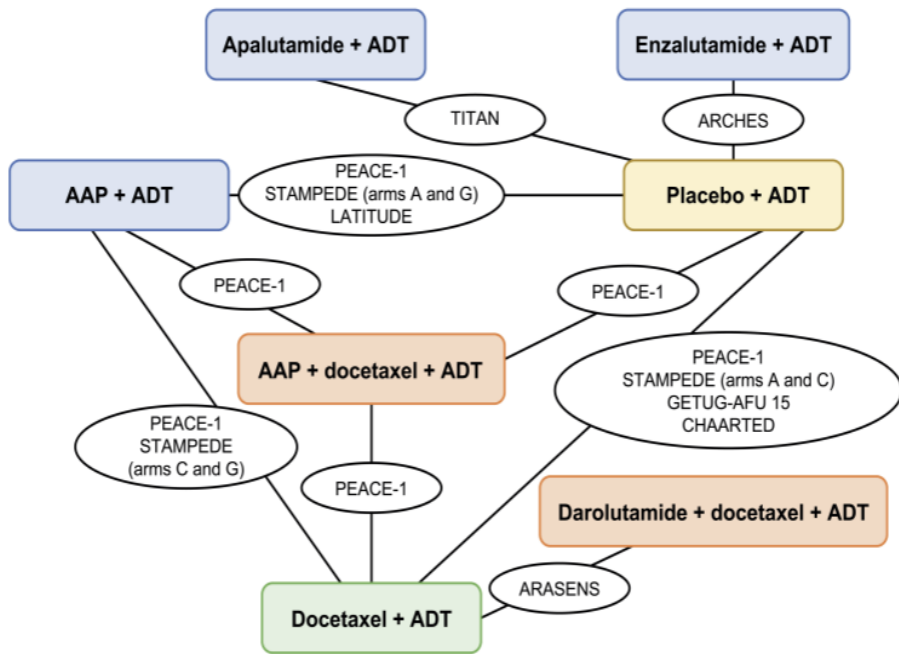
STOPCAP Fisher et al. Presented at ASCO GU 2025

Abiraterone: 75+: geen OS-winst.
 PCSS geen significant verschil, dus pt overlijden aan iets anders?
 cardiovasculair?

ARPI bijwerkingen

Meta-analyse Di Maio et al (2025):
8 RCTs

■ Placebo + ADT ■ ARPI doublet regimen ○ study
■ Docetaxel doublet regimen ■ ARPI and docetaxel triplet regimen

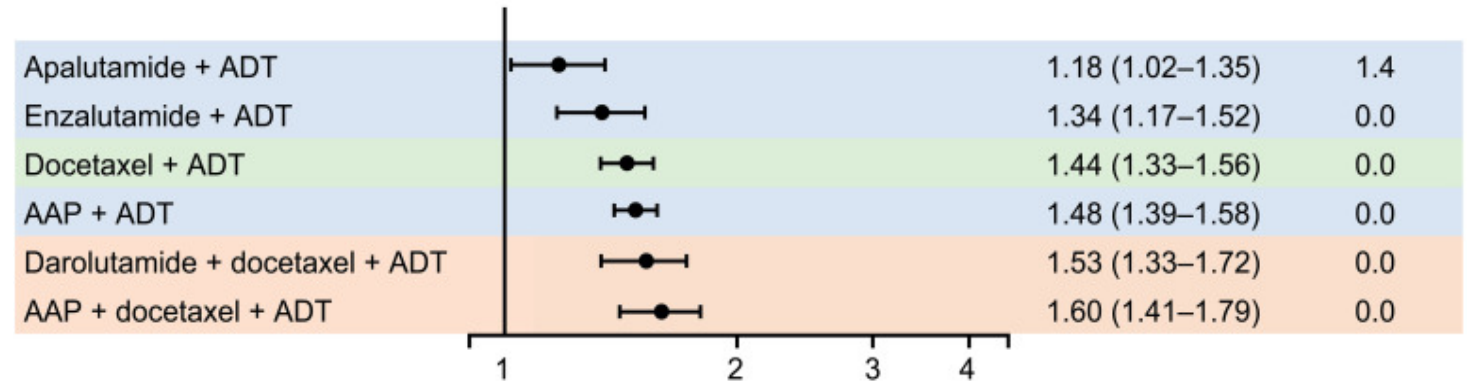


■ ARPI doublet regimen ■ Docetaxel doublet regimen ■ ARPI and docetaxel triplet regimen

A Grade ≥3 AEs

Treatment regimens

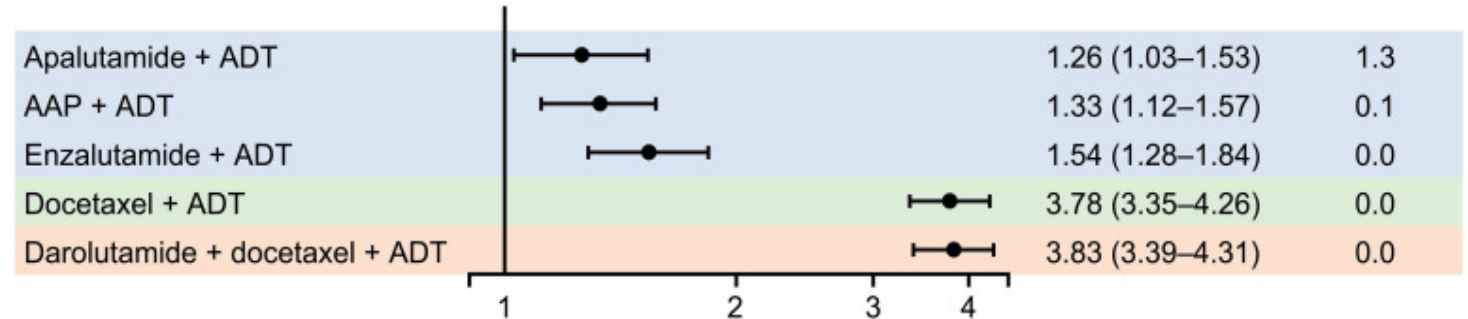
RR (95% CrI) P (RR<1), %



B SAEs

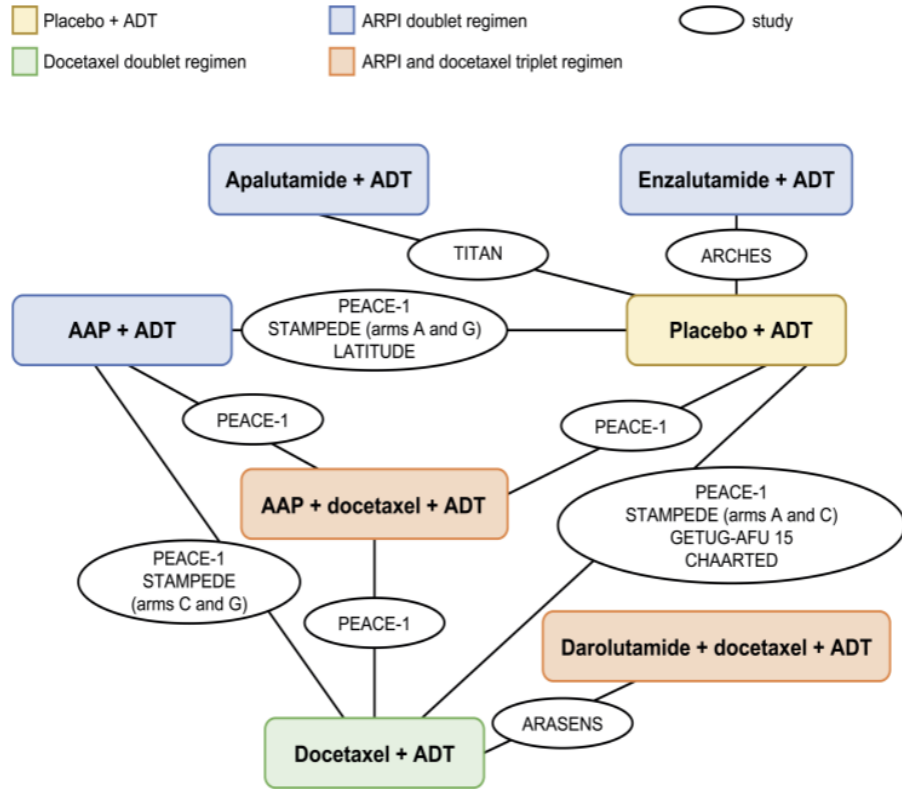
Treatment regimens

RR (95% CrI) P (RR<1), %

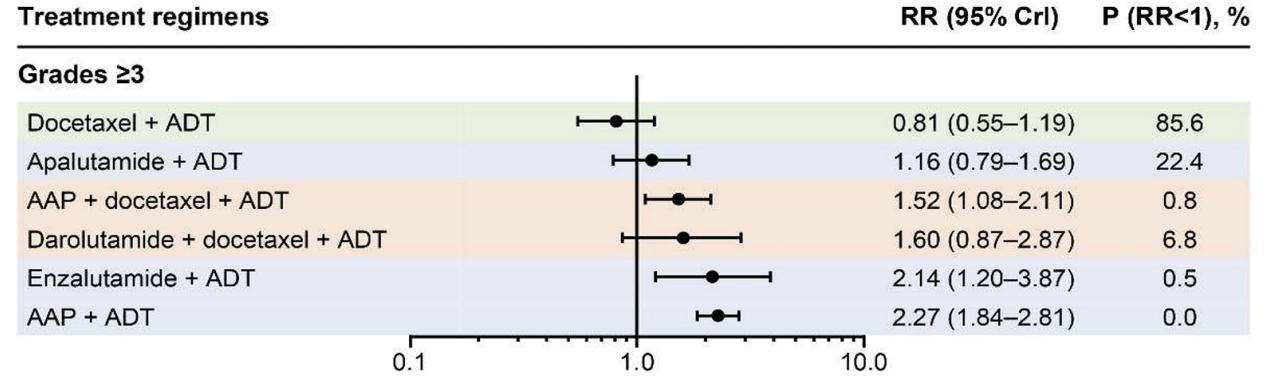


ARPI hypertensie, vermoeidheid, cognitief

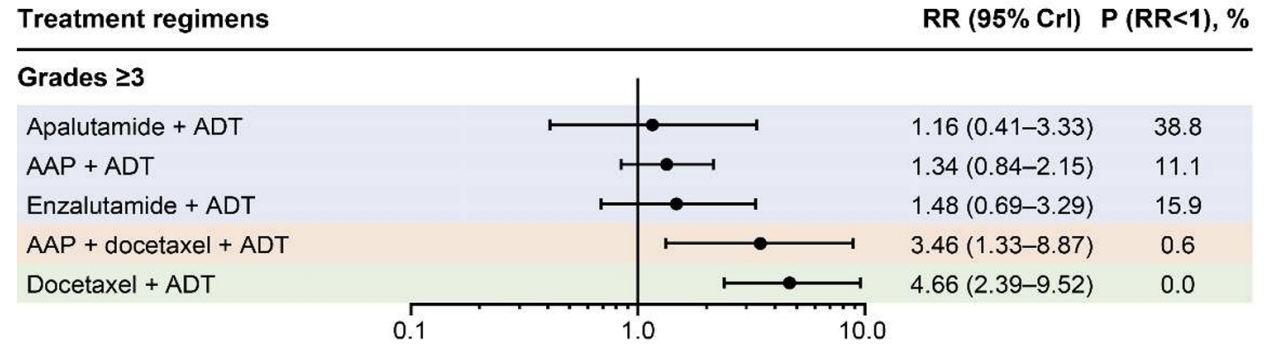
Meta-analyse Di Maio et al (2025):
8 RCTs



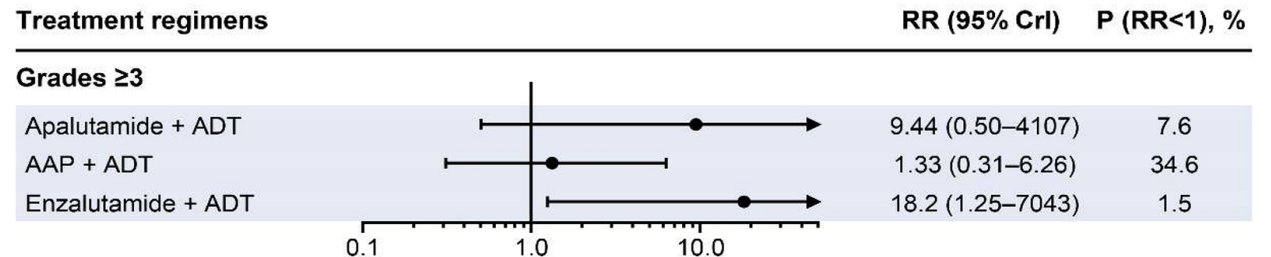
(C) Hypertension



(A) Fatigue



(F) Cognitive impairment



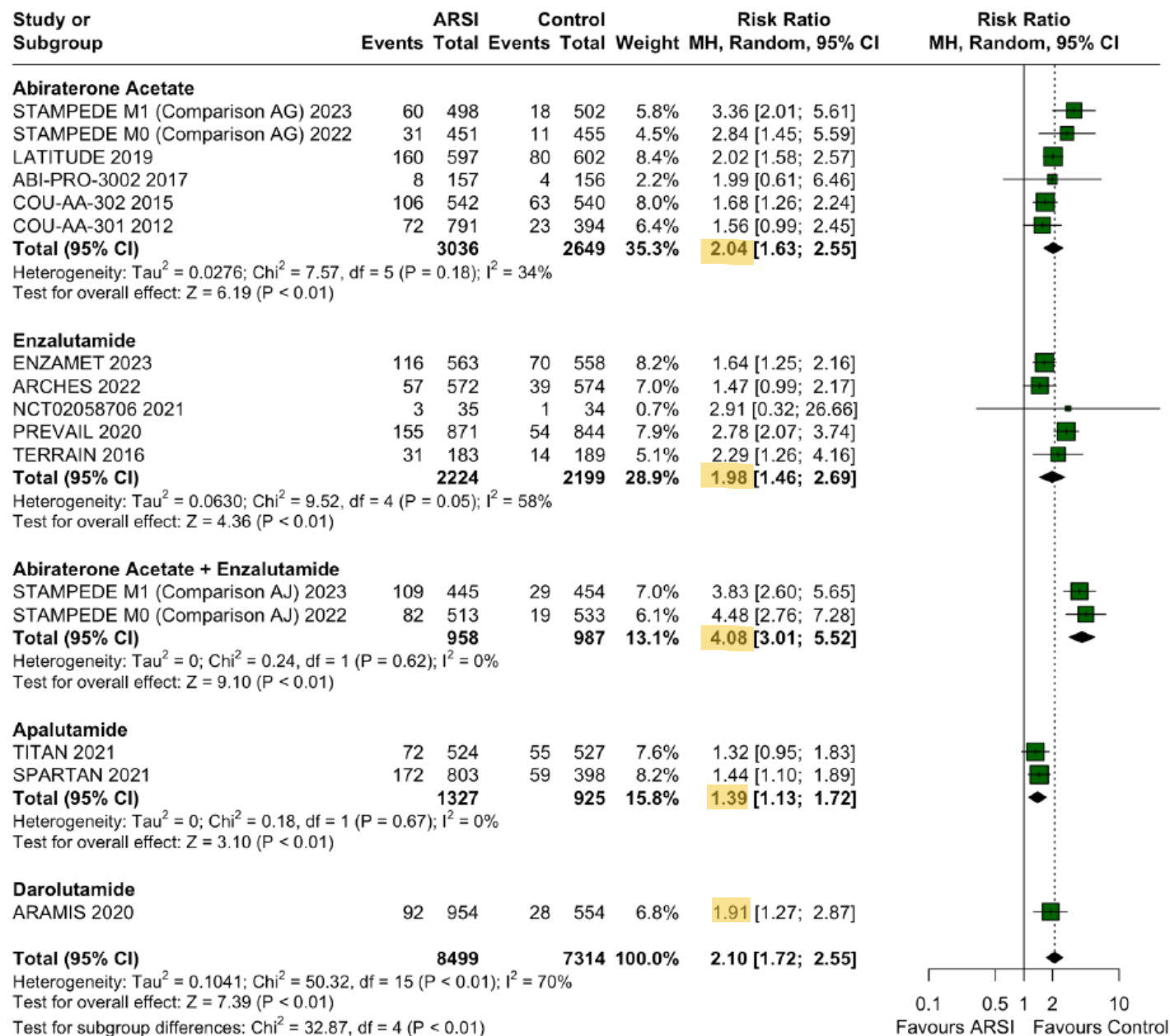
Alle ARPIs verhoogd risico op cardiovasculaire events

By ARPI Agent – Grade ≥ 3
on all different CV AEs cumulative




Risk ratios (highest to lowest):









- Abiraterone + Enzalutamide → RR 4.08
- Abiraterone → RR 2.04
- Enzalutamide → RR 1.98
- Darolutamide → RR 1.91
- Apalutamide → RR 1.39

grade ≥3 CV events based on ARPI



ARPIs en interacties

-  Strongly increased exposure to ARPI → high risk of toxicity
-  Moderate increased exposure to ARPI → low risk of toxicity
-  Strong reduction in exposure to ARPI → high risk of loss of efficacy of ARPI

Inducers/Inhibitors	APALUTAMIDE	ENZALUTAMIDE	DAROLUTAMIDE	ABIRATERONE
Inhibitor of CYP3A4 (ketoconazole, ritonavir, claritromicina)		/		
Inhibitor of CYP2C8 (gemfibrozil, clopidogrel)			/	/
Inducers of CYP3A4 (rifampicina)	/	/		
Inducers of P-gp (rifampicina, fenitoina, fenobarbital)	/	/		/

ARPI en comedicaatie

THERAPEUTIC GROUP	INTERACTION	PHARMACEUTICAL RECOMENDATION
CARDIOVASCULAR SYSTEM	BISOPROLOL + ABIRATERONE/APALUTAMIDE	REDUCE BISOPROLOL DOSES
	ENZALUTAMIDE + DOXAZOSIN, LECARDIPINE, TORASEMIDE OR NEVIBOLOL	CHANGE THERAPY TO HYDRALAZINE, ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME INHIBITORS, FUROSEMIDE OR ATENOLOL
	STATINS + ENZALUTAMIDE/APALUTAMIDE	REPLACED BY EZETIMIBE OR FIBRATES
ANTITHROMBOTICS	DABIGATRAN, APIXABAN OR ACENOCOUMAROLARE CONTRAINDICATED WITH ANTIANDROGENIC THERAPY	USE OF HEPARINS OR ORAL ANTICOAGULANTS WITH STRICT INR CONTROL
PROTON PUMP INHIBITORS (PPIS)	ENZALUTAMIDE + PPIS	USE OF PANTOPRAZOLE OR CHANGING TO AN ANTIH2
ANALGESICS	METAMIZOLE/TRAMADOL + ABIRATERONE/APALUTAMIDE	USE OTHER ANALGESIC DRUG

Casus: Jan, ~~69~~⁷⁷ jaar

Low volume gemetastaseerd prostaatcarcinoom

VG/ PTA, DM, Hypertensie, hoog cholesterol
Intox/ heeft gerookt

MDO advies = ADT + ARPI of radiotherapie prostaat

Welke ARPI?



Gedachtespinsel abirateron vs enzalutamide vs apalutamide

Abirateron + prednison	Enzalutamide	Apalutamide
Weinig cognitieve klachten gerapporteerd	Minder risico op CV events	Minder risico op CV events
Minder interacties met medicatie	Lijkt effectiever bij pt > 75 jaar	Lijkt effectiever bij pt > 75 jaar
Goedkoper Minder evidence in laag-volume	Geen interactie met voeding, geen prednison	Geen interactie met voeding, geen prednison, minder cognitieve klachten gerapporteerd

Casus: Jan, ~~75~~⁷⁷ jaar

Low volume gemetastaseerd prostaatcarcinoom

VG/ PTA, DM, Hypertensie, hoog cholesterol
Intox/ heeft gerookt

**+ myocardinfarct wv stent 2023 waardoor hartfalen
LVEF 35%**

A/ erg snel kortademig

MDO advies = ADT + ARPI of radiotherapie prostaat

Rol ADT monotherapie?

**NB. 10jr overleving slechts 2% op basis van Charlson
Comorbidity Score los van zijn prostaatkanker**



Charlson comorbidity index (CCI)

Table 3. CCI (Charlson comorbidity index) score.

Comorbidity	Score
Prior myocardial infarction	1
Congestive heart failure	1
Peripheral vascular disease	1
Cerebrovascular disease	1
Dementia	1
Chronic pulmonary disease	1
Rheumatologic disease	1
Peptic ulcer disease	1
Mild liver disease	1
Diabetes	1
Cerebrovascular (hemiplegia) event	2
Moderate-to-severe renal disease	2
Diabetes with chronic complications	2
Cancer without metastases	2
Leukemia	2
Lymphoma	2
Moderate or severe liver disease	3
Metastatic solid tumor	6
Acquired immuno-deficiency syndrome (AIDS)	6

doi:10.1371/journal.pone.0154627.t003

Casus: Jan, 77 jaar

Low volume gemetastaseerd
prostaatcarcinoom

VG/ PTA, DM, Hypertensie, hoog
cholesterol
Intox/ heeft gerookt

Nu 2 jaar gebruik van ADT + abirateron +
prednison: PSA al 2 jaar < 0,10ug/L

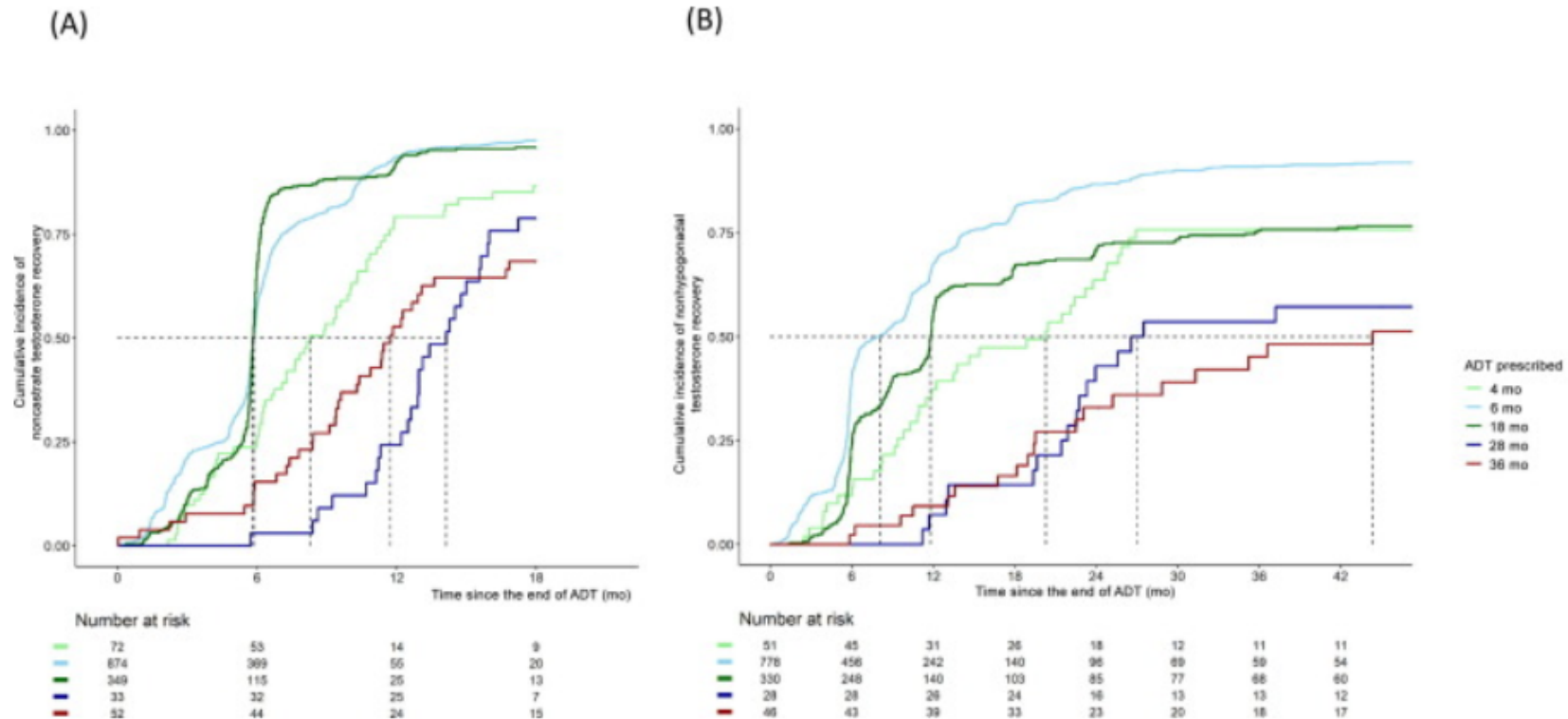
Nu opgenomen op CCU met
myocardinfarct wv dotter met stent en
start dubbele plaatjesremmers



Wat nu?

- ADT en abirateron continueren
- ADT continueren, abirateron staken
- ADT continueren, abirateron switchen naar enzalutamide of apalutamide
- ADT én abirateron staken

Herstel testosteron na staken ADT



Cardiotoxiciteit bij prostaatkanker

Cardiovasculair risicomanagement:

- Rol bij opstellen behandelplan
- Follow-up en behandeling ervan moet vaste rol in zorgpad krijgen





Vragen?



UMC Utrecht

c.p.bruijnen@umcutrecht.nl