

GERİATRİK HASTALARDA YENİ NESİL ANDROJEN RESEPTÖR YOLAK İNHİBİTÖRLERİ: FAERS TOKSİSİTE ANALİZİ

Buğra Han Esen¹, Cevat İleriş Kıkılı², Bahadır Köylü², Fatih Kemik², Fatih Selçukbiricik², Deniz Tural²

¹Koç Üniversitesi, Tıp Fakültesi

²Koç Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Medikal Onkoloji Bilim Dalı

Amaç: Prostat kanseri tedavisinde androjen deprivasyon tedavisi ile birlikte yeni nesil androjen reseptör yolak inhibitörlerinin (ARPI) kullanımı tedavi yaklaşımını dönüştürmüştür. Ancak özellikle geriatric popülasyonda toksisite verileri sınırlıdır. Bu çalışmanın amacı, ARPI'lerin yaşa bağlı toksisite profilini değerlendirerek kişiselleştirilmiş ajan seçimine katkı sağlamaktır.

Yöntem: Bu retrospektif çalışma, FAERS verileri kullanılarak (2015–2025) yürütüldü. FDA önerilerine göre deduplikasyon sonrası 14.526.785 olgu elde edildi. Birincil şüpheli ilaç olarak enzalutamid, apalutamid, darolutamid veya abirateron bildirilen, ≥18 yaş erkek prostat kanseri olguları dahil edildi (n=33.076). Advers olaylar, klinik olarak ilişkili terimleri hiyerarşik başlıklarda toplayan Standardised MedDRA Queries (SMQ; MedDRA v28.1) ile sınıflandırıldı; endikasyon yanlılığını azaltmak için malignite ilişkili SMQ'lar dışlandı. Orantısızlık analizi ROR kullanılarak yapıldı; alt %95 güven aralığı >1 olan SMQ'lar istatistiksel olarak anlamlı pozitif sinyal kabul edildi. Bu SMQ'larda yaşa özgü risk değerlendirmesi, her ilaç için ayrı olacak şekilde <70 ve ≥70 yaş grupları arasında tek değişkenli lojistik regresyon ile yapıldı (OR, p). (R v4.3.1)

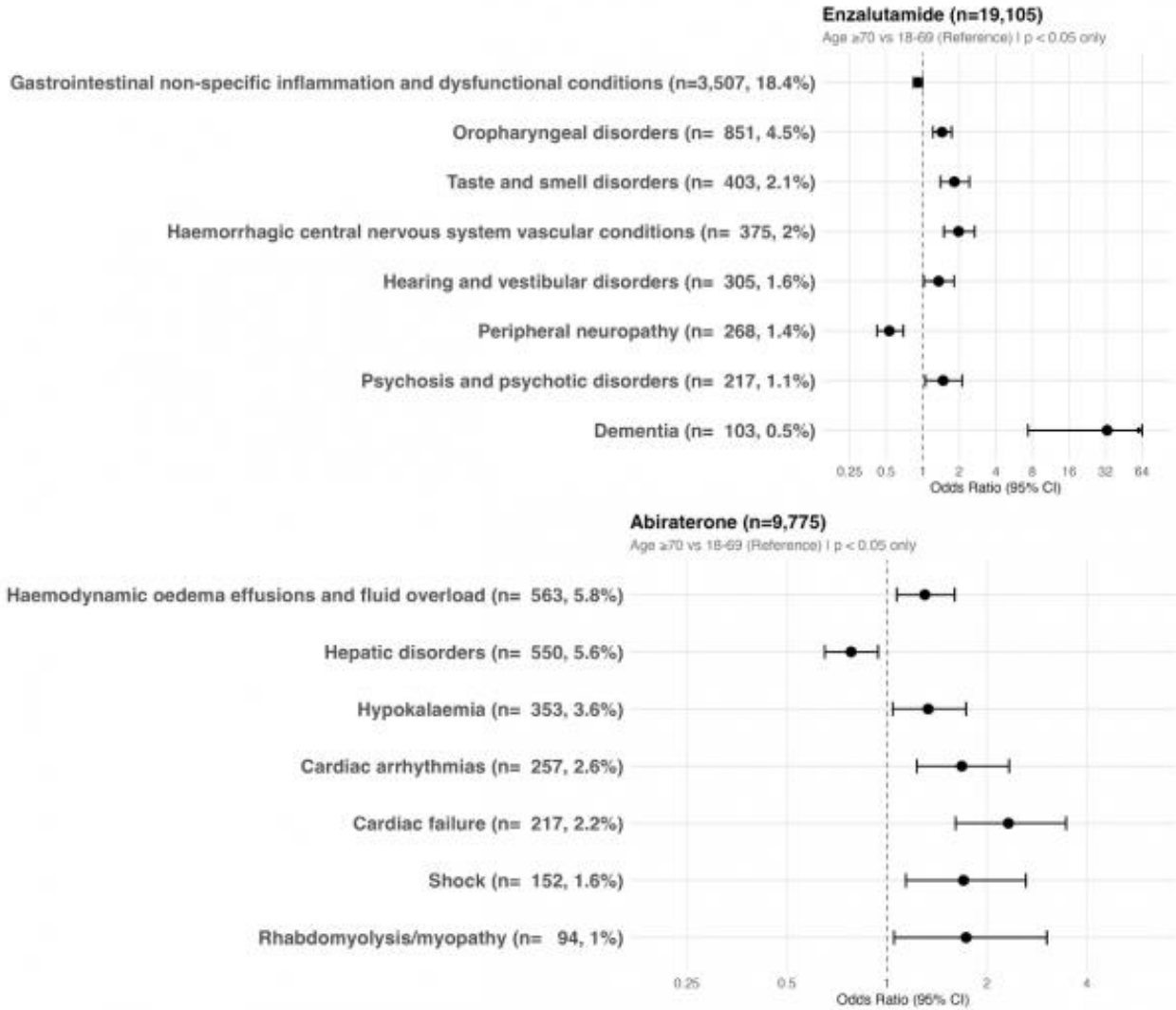
Bulgular: FAERS'te 33.076 olgu vardı (enzalutamid: 19.105; abirateron: 9.775; apalutamid: 2.981; darolutamid: 1.215). Abirateron için yaşlı grupta (≥70 yaş) kardiyak yetmezlik (OR 2,32; p<0,0001), kardiyak aritmiler (OR 1,68; p=0,001), şok (OR 1,70; p=0,012), hemodinamik ödem/sıvı yüklenmesi (OR 1,30; p=0,011), hipokalemi (OR 1,33; p=0,026) ve rabdomiyoliz/miyopati (OR 1,73; p=0,041) açısından anlamlı derecede daha yüksek risk saptandı. Hepatik bozukluklar ise ≥70 yaş grubunda daha düşük riskle ilişkiliydi (OR 0,78; p=0,007). Enzalutamid için yaşlı erkeklerde demans (OR 33,01; p<0,0001), hemorajik santral sinir sistemi vasküler durumları (OR 1,97; p<0,0001), tat/koku bozuklukları (OR 1,82; p<0,0001), orofaringeal bozukluklar (OR 1,44; p<0,0001), psikoz (OR 1,47; p=0,029) ve işitme/vestibüler bozukluklar (OR 1,35; p=0,042) açısından daha yüksek risk izlendi. Periferik nöropati (OR 0,53; p<0,0001) ve gastrointestinal inflamasyon için daha düşük risk gözlendi (OR 0,91; p=0,026). Apalutamid için ≥70 yaş olgularında hipersensitivite riski daha yüksekti (OR 1,46; p=0,001), hepatik bozukluklar daha düşük riskle ilişkiliydi (OR 0,53; p=0,003). Darolutamid için yaşlı grupta, periferik nöropatide daha düşük risk saptandı (OR 0,34; p<0,0001).

Sonuç: Geriatric popülasyonda ARPI seçimi, ajanların yaşa bağlı toksisite profilleri dikkate alınarak bireyselleştirilmelidir.

Anahtar Kelimeler : Prostatic Neoplasms, Pharmacovigilance, Aged

Resimler :

Resim Açıklaması: Şekil 1a. Enzalutamid ve abirateron kullanan prostat kanseri olgularında yaşa bağlı toksisite farklarını gösteren orman grafikleri. Her satır bir SMQ toksisite kümesini temsil eder; noktalar ≥ 70 yaşın (18–69 yaş referans) olay geliştirme olasılık oranını, yatay çizgiler %95 güven aralığını gösterir. Dikey kesikli çizgi OR=1 (fark yok) referansıdır; grafikte yalnızca $p < 0,05$ olan sonuçlar yer alır. Satır başındaki “n (%)” ilgili toksisitenin toplam olgu içindeki frekansını belirtir.



Resim Açıklaması: Şekil 1b. Darolutamid ve apalutamid için aynı analiz yaklaşımıyla oluşturulmuş yaşa bağlı toksisite orman grafikleri. Nokta ve güven aralığı, ≥ 70 yaş grubunun 18–69 yaşa göre göreceli riskini (OR ve %95 GA) yansıtır; OR=1 çizgisi fark olmadığını gösterir. Sadece istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,05$) SMQ'lar gösterilmiş olup, her SMQ için toplam frekans “n (%)” olarak sunulmuştur.

