

Literatur des Monats Juni 2020

# Orales Relugolix zur Hormonentzugsbehandlung bei Patienten mit fortgeschrittenem PCa

Auswahl und Kommentar von Prof. Dr. Gunhild von Amsberg

## ["Oral Relugolix for Androgen-Deprivation Therapy in Advanced Prostate Cancer"](#)

**Autoren:** N. D. Shore, F. Saad, M.S. Cookson, D. J. George, D. R. Saltzstein, R. Tutrone, H. Akaza, A. Bossi, D.F. van Veenhuizen, B. Selby, X. Fan, V. Kang, J. Walling, B. Tombal, für die HERO Investigatoren.

N Engl J Med. 2020 Jun 4; 382:2187-2196; DOI: 10.1056/NEJMoa2004325

### Hintergrund

Die Hormonentzugstherapie (ADT) beim fortgeschrittenen Prostatakarzinom wird häufig mit GnRH-Agonisten durchgeführt. Ein anfänglicher Testosteronanstieg (Flair Up) kann allerdings zu einer Verschlechterung der Symptome wie Knochenschmerzen, obstruktive Harnwegsbeschwerden oder einer vermehrten Spinalkanalkompression führen. Bis zum tatsächlichen Erreichen des Kastrationsniveaus können Wochen vergehen. Aus diesem Grund wird in vielen Leitlinien flankierend die Gabe eines Androgenrezeptor (AR)-Antagonisten empfohlen. Der GnRH-Antagonist Degarelix führt durch eine Blockade des hypophysären GnRH-Rezeptors zu einem schnellen Rückgang der LH- und FSH-Ausschüttung und damit frühzeitig zu einem Testosteronabfall. Dennoch wird Degarelix in der klinischen Praxis deutlich seltener eingesetzt. Grund hierfür dürften die kürzeren Applikationsintervalle (monatliche Abstände), Hypersensitivitäten und lokale Reaktionen an der Injektionsstelle bei bis zu 40 % der Patienten sein.

Relugolix ist ein neuer, hoch selektiver GnRH-Antagonist, der in einer Dosierung von 120 mg einmal täglich eingenommen wird. Die Halbwertszeit wird mit ca. 25 Stunden angegeben.

### Ziel der Studie

Ziel der HERO-Studie war es, die Effektivität und Sicherheit von Relugolix im Vergleich zu Leuprorelin zu überprüfen.

### Methodik

Die HERO-Studie ist eine randomisierte, unverblindete, multizentrische Phase-III-Studie, in der Patienten in einem Verhältnis von 2:1 mit dem oralen GnRH-Antagonisten Relugolix einmal täglich oder Leuprorelin subkutan alle drei Monate behandelt wurden. Eingeschlossen werden konnten Patienten, bei denen eine mindestens einjährige ADT erforderlich war, d.h. Männer mit einem biochemischen oder klinischen Rezidiv sowie einer primär metastasierten Erkrankung.

Ausschlusskriterium war ein schwerwiegendes kardiovaskuläres Ereignis innerhalb von 6 Monaten vor Studienbeginn.

Primärer Studienendpunkt war eine anhaltende Testosteronsuppression (< 50 ng/dl) über 48 Wochen. Sekundäre Endpunkte umfassten in hierarchischer Anordnung die Nichtunterlegenheit des primären Endpunkts im Vergleich zu Leuprorelin, gefolgt von einer Überlegenheitsanalyse. Zudem wurde der Anteil der Patienten mit einem Testosteronwert im Kastrationsniveau an Tag 4, sowie der PSA-Abfall und das Erreichen eines tiefen Kastrationsniveaus (< 20 ng/dl) an Tag 15 bestimmt. Die Erholung des Testosteronspiegels nach Behandlungsende wurde in einer Subgruppe evaluiert.

## Ergebnisse

Insgesamt wurden 622 Patienten mit Relugolix und 308 Patienten mit Leuprorelin behandelt. Unter Therapie mit Relugolix blieben 96,7 % (95 % KI; 94,9 bis 97,7) über 48 Wochen im Kastrationsniveau, unter Leuprorelin 88,8 % der Patienten (95 % KI, 84,6 bis 91,8). Diese 7,9 %-Differenz bewies sowohl die Nichtunterlegenheit als auch die Überlegenheit des neuen oralen GnRH-Antagonisten ( $p < 0,001$ ). Auch in allen sekundären Endpunkten war Relugolix Leuprorelin überlegen (Tabelle 1). Die Erholung des Testosteronwertes trat deutlich schneller mit Relugolix als mit Leuprorelin ein - mit durchschnittlichen Werten von 288,4 ng/dl und 58,6 ng/dl 90 Tage nach Therapieende.

Tabellarische Übersicht über ausgewählte sekundäre Endpunkte:

Sekundärer Endpunkt	Relugolix	Leuprorelin	P-Wert
Kumulative Wahrscheinlichkeit für einen Testosteronwert < 50 ng/dl			
• Tag 4	56,0 %	0 %	< 0,001
• Tag 15	98,7 %	12 %	< 0,001
Kumulative Wahrscheinlichkeit für einen Testosteronwert < 20 ng/dl an Tag 15	78,4 %	1,0 %	< 0,001
PSA-Ansprechen (> 50 %) an Tag 15 gefolgt von einer Bestätigung an Tag 29	79,4 %	19,8 %	< 0,001

Über 90 % der Patienten hatten bei Studieneinschluss mindestens einen kardiovaskulären Risikofaktor. Ein bedeutsames kardiovaskuläres Ereignis (major adverse cardiovascular event; MACE) wurde definiert als nicht-fataler Herzinfarkt oder Schlaganfall sowie Tod jeglicher Ursache. MACE traten mehr als doppelt so häufig bei Patienten mit dem klassischen GnRH-Agonisten im Vergleich zu Relugolix auf. Wiesen die Patienten in der Vorgeschichte bereits ein MACE auf, war dieser Unterschied noch deutlicher (Tabelle 2).

Tabelle 2: Tabellarische Übersicht über die bedeutsamen kardiovaskulären Ereignisse (MACE)

Bedeutsames Kardiovaskuläres Ereignis (MACE)	Relugolix	Leuprorelin
MACE unabhängig von der Vorgeschichte	2,9 %	6,2 %
MACE bei Patienten mit einer MACE-positiven Anamnese	3,6 %	17,8 %
MACE bei Patienten ohne MACE in der Vorgeschichte	2,8 %	4,2 %

### Schlussfolgerung

Relugolix führt zu einer schnellen und anhaltenden Testosteronsuppression mit einem deutlich geringeren kardiovaskulären Risiko als die bisherige Standardtherapie mit einem GnRH-Agonisten.

### Kommentar

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind die Haupttodesursache in der westlichen Welt. Bei Männern mit einem Prostatakarzinom liegt die Inzidenz noch höher als in der Normalbevölkerung. Tatsächlich können ca. 27 bis 34 % der Todesfälle von Prostatakarzinompatienten auf kardiovaskuläre Ereignisse zurückgeführt werden. Dieser Anteil wird vermutlich mit der kontinuierlichen Verbesserung der Tumorthherapie weiter steigen.

Der Zusammenhang zwischen Hormonentzugsbehandlung und fatalen kardiovaskulären Ereignissen ist nicht abschließend geklärt. Allgemein akzeptiert ist jedoch, dass Männer mit entsprechenden Vorerkrankungen ein erhöhtes Risiko für eine kardiovaskuläre Toxizität der ADT aufweisen.

Erste Anhaltspunkte für eine geringere kardiovaskuläre Toxizität der GnRH-Antagonisten im Vergleich zu den -Agonisten lieferte eine gepoolte Analyse von 6 Phase-III-Studien mit 2.328 Männern. In dieser Post Hoc Untersuchung wies die Subgruppe der Männer mit einer vorbestehenden kardiovaskulären Erkrankung unter GnRH-Agonisten eine doppelt so hohe Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse auf wie unter Degarelix. Kein Unterschied bestand dagegen bei Männern ohne eine entsprechende Prädisposition. Eine Phase-II-Studie von Margel et al. untersuchte als primären Endpunkt die Endothelfunktion von Patienten mit kardiovaskulärer Vorbelastung nach Einleitung einer Therapie mit GnRH-Agonisten und -Antagonisten. Während beim primären Endpunkt kein signifikanter Unterschied bestand, wurde auch in dieser prospektiven Studie eine Risikoreduktion um 18,1 % für ein MACE mit dem GnRH-Antagonisten im Vergleich zum GnRH-Agonisten beobachtet.

In der HERO-Studie wurde das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse durch den Einsatz des oralen GnRH-Antagonisten Relugolix um 54 % gesenkt. Bei kardiovaskulär vorerkrankten Männern war dieser Unterschied noch dramatischer (Faktor 4,8).

Weitere Daten zum kardiovaskulären Nebenwirkungsspektrum von GnRH-Agonisten und -Antagonisten wird die PRONOUNCE-Studie liefern. In dieser globalen, randomisierten Phase-III-Studie wird die MACE-Inzidenz als primären Studienendpunkt bei Patienten mit kardiovaskulärer Vorerkrankung unter Therapie mit Degarelix oder Leuprorelin verglichen.

Problematisch könnte die regelmäßige, tägliche Einnahme von Relugolix über einen langen Zeitraum sein. In der HERO-Studie war die Therapieadhärenz mit 99 % in beiden Behandlungsgruppen herausragend. Allerdings handelte es sich hier um selektionierte Studienpatienten, die sich der ärztlichen Überwachung der Einnahme durchaus bewusst gewesen sein dürften. Wie gut dies im Behandlungsalltag umgesetzt werden kann, bleibt abzuwarten. Unklar ist auch wie sich Resorptionsstörungen z.B. bei Patienten mit Therapie- oder

Krankheitsbedingten Diarrhoen oder auch beispielsweise Morphin-bedingten, schweren Obstipationen auf den Wirkspiegel und damit die Effektivität auswirken. Nicht unterschätzt werden sollte zudem die Aversion mancher Patienten gegen die Einnahme weiterer Tabletten - insbesondere bei einem fortgeschrittenen Tumorleiden.

Die hohe Effektivität von Relugolix bei gleichzeitig geringerer kardiovaskulärer Toxizität dürfte aber insbesondere für Patienten bedeutsam sein, die durch die gleichzeitige Einnahme neuer AR-gerichteter Medikamente wie Abirateron, Apalutamid oder Enzalutamid einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse ausgesetzt sind. Ein schnelles Ansprechen sowie die kurze Testosteronerholungszeit dürften insbesondere im Zusammenhang mit strahlentherapeutischen Maßnahmen einen Vorteil bieten.

Eine Zulassung für Relugolix liegt derzeit noch nicht vor. Basierend auf den aktuellen Ergebnissen sollten wir allerdings kritisch hinterfragen, ob nicht zumindest bei Patienten mit kardiovaskulären Ereignissen in der Anamnese auch jetzt schon GnRH-Antagonisten der Vorzug gegeben werden sollte.

#### Literatur

Shore et al. N Engl J Med. 2020 Jun 4; 382:2187-2196; DOI: 10.1056/NEJMoa2004325

Higano et al. Editorial NEJM 382; 23 June 2020

Margel et al. J Urol 2019 Dec; 202 (6):1199-1208.

Albertsen et al. Eur Urol 2014; 65: 565-73.

- [mehr Literatur zum Thema](#)
- [mehr zu Prof. Dr. Gunhild von Amsberg](#)
- [mehr über die Martini-Klinik](#)