

Urologe

<https://doi.org/10.1007/s00120-021-01735-x>

Angenommen: 24. November 2021

© The Author(s), under exclusive licence to Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2021

DGU  URO EVIDENCE



Behandlung des fortgeschrittenen hormonsensitiven Prostatakarzinoms mittels Degarelix

Nikolaos Pyrgidis¹ · Georgios Hatzichristodoulou¹ · Ioannis Sokolakis^{1,2}

¹ Urologische Klinik, Martha-Maria-Krankenhaus Nürnberg, Nürnberg, Deutschland

² UroEvidence@Deutsche Gesellschaft für Urologie, Berlin, Deutschland

Originalpublikation.

Zengerling F, Jakob JJ, Schmidt S et al (2021) Degarelix for treating advanced hormone-sensitive prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 5;8(8):CD012548.

Übersetzung

Hintergrund. Degarelix ist ein Antagonist des Gonadotropin-releasing-Hormons (GnRH), der zur medizinischen Kastration führt und aufgrund dessen zur Behandlung von Männern mit fortgeschrittenem oder/und metastasiertem Prostatakarzinom (PCa) eingesetzt wird. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Degarelix im Vergleich zur Standardandrogendeprivationstherapie sind jedoch weiterhin unklar.

Ziele. Das Ziel war die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Degarelix im Vergleich zur Standardandrogendeprivationstherapie bei Männern mit fortgeschrittenem hormonsensitivem PCa.

Suchmethodik. Wir führten eine umfassende systematische Literaturrecherche in mehreren Datenbanken (CENTRAL, MEDLINE, Embase, Scopus, Web of Science, LILACS bis September 2020), Studienregistern (bis Oktober 2020) und Tagungsbänden (bis Dezember 2020) durch. Wir identifizierten andere, potenziell geeignete Studien durch Referenzsuche und Kontaktaufnahme zu den Studienautoren.

Auswahlkriterien. Wir schlossen randomisierte Studien ein, in denen Degarelix mit einer Standardandrogendeprivationstherapie bei Männern mit fortgeschrittenem PCa verglichen wurde.

Datensammlung und Analyse. Drei Autoren überprüften unabhängig voneinander die Literatur und extrahierten Daten aus den eingeschlossenen Studien. Die erhobenen primären Endpunkte waren Gesamtüberleben und schwerwiegende Nebenwirkungen nach Degarelix-Therapie im Vergleich zur Standardandrogendeprivationstherapie. Sekundäre Endpunkte umfassten Lebensqualität, krebspezifisches Überleben, die klinische und biochemische Tumorprogression, sowie anderen Nebenwirkungen nach Degarelix-Therapie im Vergleich zur Standardandrogendeprivationstherapie. Die entsprechenden Metaanalysen führten wir unter Verwendung des Random-effects-Modells durch und bewerteten die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz nach GRADE für jeden Endpunkt.

Hauptergebnisse. Wir schlossen 11 Studien mit einer Nachbeobachtungszeit zwischen 3 und 14 Monaten ein. Wir identifizierten auch 5 laufende Studien.

Primäre Endpunkte. Daten zur Bewertung des Gesamtüberlebens waren nicht verfügbar. Degarelix bewirkt möglicherweise im Vergleich zur Standardandrogendeprivationstherapie lediglich einen

Die Zusammenfassung ist eine Übersetzung des Abstracts der Originalpublikation



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

geringfügigen oder keinen Unterschied im Hinblick auf schwerwiegende Nebenwirkungen (Risikoverhältnis [RR] 0,80; 95 %-Konfidenzintervall [KI] 0,62 bis 1,05; niedrige Vertrauenswürdigkeit der Evidenz; 2750 Teilnehmende). Dies entspricht 23 weniger schwerwiegenden Nebenwirkungen (43 weniger bis 6 mehr) pro 1000 mit Degarelix behandelten Teilnehmenden, basierend auf 114 schwerwiegenden Nebenwirkungen in der Standardandrogendeprivationstherapiegruppe. Wir stufen die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz aufgrund von Studienlimitationen und unzureichender Präzision herab.

Sekundäre Ergebnisse. Degarelix bewirkt im Vergleich zur Standardandrogendeprivationstherapie möglicherweise lediglich einen geringen oder keinen Unterschied in der Lebensqualität (standardisierte mittlere Differenz [SMD] +0,06; 95 %-KI -0,05 bis +0,18; moderate Vertrauenswürdigkeit der Evidenz; 2887 Teilnehmende). Die Lebensqualität wurde mithilfe einer Vielzahl von validierten Fragebögen bewertet (höhere Punktzahlen bedeuteten bessere Lebensqualität). Wir stufen die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz aufgrund von Studienlimitationen herab. Daten zur Bewertung des krebspezifischen Überlebens waren nicht verfügbar. Der positive Effekt von Degarelix auf kardiovaskuläre Nebenwirkungen ist sehr unsicher (RR 0,15; 95 %-KI 0,04 bis 0,61; sehr niedrige Vertrauenswürdigkeit der Evidenz; 80 Teilnehmende). Wir stufen die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz aufgrund von Studienlimitationen, unzureichender Präzision und Indirektheit herab, da die einzige relevante einbezogene Studie in einer Hochrisikogruppe mit vorbestehenden kardiovaskulären Erkrankungen durchgeführt wurde.

Degarelix führt möglicherweise zu einer Zunahme der Schmerzen an der Injektionsstelle (RR 15,68; 95 %-KI 7,41 bis 33,17; moderate Vertrauenswürdigkeit der Evidenz; 2670 Teilnehmende). Dies entspricht 440 mehr Fällen mit Schmerzen an der Injektionsstelle pro 1000 Teilnehmende (192 mehr bis 965 mehr), basierend auf 30 Fällen mit Schmerzen an der Injektionsstelle in der Standardandrogendeprivationstherapiegruppe. Wir stufen die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz aufgrund von Stu-

dienlimitationen herab. Wir identifizierten keine relevanten Subgruppendifferenzen unter den verschiedenen Degarelix-Erhaltungsdosen.

Schlussfolgerungen der Autoren. Wir fanden keine Evidenz aus Studien für das Gesamtüberleben und das krebspezifische Überleben nach Degarelix-Therapie im Vergleich zur Standardandrogendeprivationstherapie. Allerdings sind die schwerwiegenden Nebenwirkungen und die Lebensqualität möglicherweise identisch zwischen den zwei Therapiegruppen. Der Effekt von Degarelix auf kardiovaskuläre Nebenwirkungen ist sehr unsicher, da die einzige relevante einbezogene Studie viele Limitationen aufwies, eine geringe Stichprobengröße mit nur wenigen Ereignissen umfasste und als Population eine Hochrisikogruppe zur Grundlage hatte. Ebenfalls führt Degarelix möglicherweise zur Zunahme der Schmerzen an der Injektionsstelle im Vergleich zur Standardandrogendeprivationstherapie. Die maximale Nachbeobachtungszeit der eingeschlossenen Studien umfasste mit 14 Monaten einen eher kurzen Zeitraum. Deshalb sind weitere hochwertige Forschungsarbeiten mit langfristiger Nachbeobachtungszeit bei Männern mit metastasiertem PCa erforderlich.

Kommentar

Das Prostatakarzinom (PCa) stellt weltweit die häufigste Krebserkrankung des Mannes dar. Mehr als die Hälfte der Patienten mit PCa benötigen im Laufe der Erkrankung eine Androgendeprivationstherapie, mittels Gonadotropin Releasing-Hormon (GnRH)-Antagonisten wie z. B. Degarelix und Relugolix oder mittels GnRH-Agonisten wie z. B. Leuprorelin und Goserelin. Im Gegensatz zu GnRH-Agonisten, die ohne begleitende antiandrogene Therapie zu einem anfänglichen Anstieg des Testosteronspiegels und zu einem Aufflammen („flare-up“) des Tumors führen, verursachen GnRH-Antagonisten kein solches „flare-up“. Insbesondere konkurriert Degarelix mit natürlichem GnRH um die Bindung an hypophysären GnRH-Rezeptoren. Dadurch blockiert Degarelix die Freisetzung von luteinisierendem Hormon (LH) und follikelstimulierendem Hormon

(FSH) aus der Hypophyse und führt anschließend zu einer Unterdrückung der Testosteronfreisetzung aus dem Hoden und somit zu einer schnellen und anhaltenden Reduzierung der prostataspezifischen Antigen (PSA)-Werte [1].ts

Trotz der oben genannten Vorteile der Degarelix-Therapie erhalten nur ca. 4 % der Patienten unter Androgendeprivationstherapie das Medikament Degarelix. Dies liegt daran, dass Degarelix eine monatliche Erhaltungsdosis benötigt und zu erhöhten Therapiekosten führt. Ebenfalls ist die Degarelix-Therapie mit Schmerzen oder mit anderen Reaktionen an der Injektionsstelle verbunden [7]. Bei Patienten mit metastasiertem PCa und drohender spinaler Kompression oder obstruktiven Symptomen des unteren Harntraktes wird Degarelix anstatt GnRH-Agonisten von den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Urologie bevorzugt (schwache Empfehlung; [2]). Da die Indikationen zur Degarelix-Therapie im Vergleich zu GnRH-Agonisten teilweise unklar sind, ist die vorliegende Cochrane-Übersichtsarbeit mit Metaanalyse von außerordentlicher Bedeutung.

Methodologisch gesehen entspricht diese Studie den sehr hohen Ansprüchen der Cochrane Collaboration. Positiv hervorzuheben ist, dass es sich um sehr aktuelle Daten handelt. Es wurden ausschließlich randomisierte Studien eingeschlossen. Eine Einschränkung bezüglich der Sprache der zugrunde liegenden Studien wurde nicht gemacht. Deshalb konnten möglichst alle relevanten Daten sowie 5 laufende Studien eingeschlossen werden. Interessanterweise wurden im Rahmen der Metaanalyse zahlreiche Analysen durchgeführt und die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz wurde für alle Endpunkte nach dem GRADE-Score bewertet [10].

Das wesentliche Problem der Aussagekraft der Metaanalyseergebnisse bezüglich der zugrunde liegenden Daten ist die kurze Nachbeobachtungszeit von maximal 14 Monaten. Obwohl Degarelix gegenüber den GnRH-Agonisten zu einer schnellen Reduzierung der PSA-Werte führt, haben beide Möglichkeiten der Androgendeprivationstherapie einen ähnlichen Effekt auf die PSA-Werte und auf die Größe und das Wachstum des Tumors schon nach ca. 1 Monat. Jedoch bleibt unklar, ob dieser Ef-

fekt zwischen den zwei Möglichkeiten der Androgendeprivationstherapie langfristig ähnlich ist.

Ein weiteres Problem der Metaanalyse-ergebnisse ist, dass der PSA- und der Testosteronabfall nach Degarelix vs. Standardandrogendeprivationstherapie nicht verglichen wurden. Interessanterweise wurde auch der Effekt der jeweiligen Androgendeprivationstherapie auf die Werte der alkalischen Phosphatase nicht bewertet. Darüber hinaus haben die Autoren der vorliegenden Metaanalyse festgestellt, dass die Lebensqualität nach Degarelix und Standardandrogendeprivationstherapie möglicherweise ähnlich sei. Dennoch wurden in der Bewertung der Lebensqualität nicht die Symptome des unteren Harntraktes (LUTS) mitberücksichtigt. Vorherige relevante Studien implizieren, dass Degarelix im Vergleich zu GnRH-Agonisten einen positiven Effekt auf die obstruktiven Symptome des unteren Harntraktes bewirkt [3].

Die Autoren der vorliegenden Metaanalyse betonen, dass Daten zur Bewertung des Gesamtüberlebens, des krebspezifischen Überlebens sowie der klinischen Tumorprogression nicht verfügbar waren. Im Hinblick auf die Mortalität könnte Degarelix jedoch möglicherweise die Mortalität reduzieren (RR 0,45; 95 %-KI 0,21 bis 0,97; Teilnehmer $n = 1821$). Dies wurde auch in einer qualitativ hochwertigen Metaanalyse, basierend auf individuellen Patientendaten, demonstriert. Insbesondere kombinierten Klotz et al. die Daten von 5, auch in der vorliegenden Cochrane-Metaanalyse eingeschlossenen randomisierten Studien (CS21, CS28, CS30, CS31 und CS35). Klotz et al. demonstrierten, dass Degarelix im Vergleich zu Leuprorelin und Goserelin die Zeit bis zum Tod durch jegliche Ursache (Gesamt mortalität) und die Zeit bis zum Rezidiv verlängert [5]. Da die individuellen Daten jeder einzelnen dieser Studien nicht verfügbar waren, konnten die Autoren der vorliegenden Cochrane-Metaanalyse diese Daten aus den 5 eingeschlossenen Studien nicht erneut bewerten.

Es muss betont werden, dass GnRH-Antagonisten und GnRH-Agonisten mit ähnlichen schwerwiegenden kardiovaskulären Nebenwirkungen verbunden sind. Obwohl die vorliegende Metaanalyse einen positiven Effekt von Degarelix auf kardiovasku-

läre Nebenwirkungen demonstrierte, zeigten große Beobachtungsstudien keinen Unterschied in den schwerwiegenden kardiovaskulären Nebenwirkungen zwischen GnRH-Antagonisten und GnRH-Agonisten [4]. Interessanterweise hat eine hochwertige multizentrische randomisierte Studie, die im August 2021 publiziert wurde, die kardiovaskuläre Sicherheit von Degarelix im Vergleich zu Leuprolid als primären Endpunkt untersucht. Es wurde kein Unterschied zwischen den zwei Therapiemethoden im Hinblick auf schwerwiegende kardiovaskuläre Nebenwirkungen nach einem Jahr demonstriert [6].

Zusammenfassend sind daher die wichtigsten Ergebnisse dieser Cochrane-Übersichtsarbeit mit Metaanalyse die Implikationen für die weitere Forschung. Degarelix und GnRH-Agonisten bewirken möglicherweise keinen Unterschied im Gesamtüberleben, im krebspezifischen Überleben, bei schwerwiegenden Nebenwirkungen und in der Lebensqualität. Da Degarelix zu einer schnellen Reduzierung der PSA-Werte führt, ist Degarelix besonders bei Patienten mit drohender spinaler Kompression oder mit obstruktiven Symptomen des unteren Harntraktes indiziert. Auf der anderen Seite führt Degarelix zu einer Zunahme der Schmerzen an der Injektionsstelle und benötigt eine monatliche Erhaltungsdosis anstatt einer dreimonatlichen Erhaltungsdosis. Aus diesen Gründen bekommt nur ein geringer Anteil der Patienten eine Androgendeprivationstherapie mit Degarelix. Deshalb zielt die klinische Forschung darauf ab, neue Behandlungsmöglichkeiten zu definieren, um diese Nachteile von Degarelix zu überwinden.

Relugolix ist ein vielversprechender oraler GnRH-Antagonist. Im Vergleich zu Leuprorelin führt Relugolix zu einer schnellen Reduzierung der Testosteron- und PSA-Werte und ist mit einem um 54 % geringeren Risiko für schwerwiegende kardiovaskuläre Nebenwirkungen verbunden [9]. Ebenfalls ist möglicherweise der Effekt und die Sicherheit von oralem Relugolix vergleichbar mit denen von Degarelix [8]. Dennoch sollten solche Ergebnisse vorsichtig interpretiert werden, bis genug randomisierte Studien mit längerer Nachbeobachtungszeit vorhanden sind.

Insgesamt kann die vorliegende Cochrane-Übersichtsarbeit mit Metaanalyse, trotz ihrer methodologisch hohen Qualität, nur Evidenz mit niedriger Vertrauenswürdigkeit bezüglich der Fragestellung Degarelix vs. GnRH-Agonisten bei Männern mit fortgeschrittenem hormonsensitivem PCa liefern. Viel wichtiger sind daher die Implikationen für die klinische Praxis und Forschung, die die Autoren ziehen, um weitere relevante Studien anzustoßen. Klinisch bedeutet dies, dass unbedingt qualitativ hochwertige randomisierte Studien mit v.a. adäquater Nachbeobachtungszeit benötigt werden, um später eine bessere klinische Versorgung der Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem PCa zu gewährleisten. Genau diese Forschungsqualität wird auch für neuere Medikamente wie Relugolix benötigt, die in der vorliegenden Cochrane-Übersichtsarbeit nicht analysiert wurden. Relugolix zeigte in den ersten randomisierten Studien eine klinische Überlegenheit gegenüber den GnRH-Agonisten ohne den Injektionsnachteil von Degarelix. Deshalb sind weitere relevante Studien von großem wissenschaftlichem Interesse.

Korrespondenzadresse



Dr. Ioannis Sokolakis, MSc FEBU FECSM

Urologische Klinik, Martha-Maria-Krankenhaus Nürnberg
Stadenstr. 58, 90491 Nürnberg, Deutschland
ioannis.sokolakis@martha-maria.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. N. Pyrgidis, G. Hatzichristodoulou und I. Sokolakis geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

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

Literatur

1. Carter NJ, Kearn SJ (2014) Degarelix: a review of its use in patients with prostate cancer. *Drugs* 74:699–712. <https://doi.org/10.1007/s40265-014-0211-y>
2. Cornford P, van den Bergh RCN, Briers E et al (2021) EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG guidelines on prostate cancer. Part II-2020 update: treatment of relapsing and metastatic prostate cancer. *Eur Urol* 79:263–282. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.09.046>
3. Cui Y, Zong H, Yan H et al (2014) Degarelix versus goserelin plus bicalutamide therapy for lower urinary tract symptom relief, prostate volume reduction and quality of life improvement in men with prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Urol Int* 93:152–159. <https://doi.org/10.1159/000356272>
4. George G, Garmo H, Scailteux L-M et al (2021) Risk of cardiovascular disease following gonadotropin-releasing hormone agonists vs antagonists in prostate cancer: real-world evidence from five databases. *Int J Cancer* 148:2203–2211. <https://doi.org/10.1002/ijc.33397>
5. Klotz L, Miller K, Crawford ED et al (2014) 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* 66:1101–1108. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.12.063>
6. Lopes RD, Higano CS, Slovin SF et al (2021) Cardiovascular safety of degarelix versus leuprolide in patients with prostate cancer: the primary results of the PRONOUNCE randomized trial. *Circulation*. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056810>
7. Lu L, Peters J, Roome C, Stein K (2012) Cost-effectiveness analysis of degarelix for advanced hormone-dependent prostate cancer. *BJU Int* 109:1183–1192. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2011.10434.x>
8. Sari Motlagh R, Abufaraj M, Mori K et al (2021) The efficacy and safety of relugolix compared with degarelix in advanced prostate cancer patients: a network meta-analysis of randomized trials. *Eur Urol Oncol*. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2021.07.002>
9. Shore ND, Saad F, Cookson MS et al (2020) Oral relugolix for androgen-deprivation therapy in advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 382:2187–2196. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2004325>
10. Zengerling F, Jakob JJ, Schmidt S et al (2021) Degarelix for treating advanced hormone-sensitive prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 8:CD12548. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012548.pub2>

1. Prieto JA, Murphy CL, Stewart F, et al. Intermittent catheter techniques, strategies and designs for managing long-term bladder conditions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Oct 26;10:CD006008.

Fazit: Despite a total of 23 trials, the paucity of useable data and uncertainty of the evidence means that it remains unclear whether the incidence of urinary tract infection or other complications is affected by use of aseptic or clean technique, single (sterile) or multiple-use (clean) catheters, coated or uncoated catheters or different catheter lengths. The current research evidence is uncertain and design and reporting issues are significant. More well-designed trials are needed. Such trials should include analysis of cost-effectiveness because there are likely to be substantial differences associated with the use of different catheterisation techniques and strategies, and catheter designs.

- Schwerpunkt: Surgery - Urology
- Relevanz für die Praxis: ■■■■■■
- Ist das neu?: ■■■■■

2. Franco JV, Jung JH, Imamura M, et al. Minimally invasive treatments for lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Jul 15;7:CD013656.

Fazit: Minimally invasive treatments may result in similar or worse effects concerning urinary symptoms and quality of life compared to transurethral resection of the prostate at short-term follow-up. They may result in fewer major adverse events, especially in the case of prostatic urethral lift (PUL) and prostatic arterial embolization; resulting in better rankings for symptoms scores. PUL may result in fewer retreatments compared to other interventions, especially transurethral microwave thermotherapy, which had the highest retreatment rates at long-term follow-up. We are very uncertain about the effects of these interventions on erectile function. There was limi-

ted long-term data, especially for convective radiofrequency water vapor therapy and temporary implantable nitinol device. Future high-quality studies with more extended follow-up, comparing different, active treatment modalities, and adequately reporting critical outcomes relevant to patients, including those related to sexual function, could provide more information on the relative effectiveness of these interventions.

- Schwerpunkt: Surgery - Urology
- Relevanz für die Praxis: ■■■■■■
- Ist das neu?: ■■■■■

*Empfohlen von: EvidenceUpdates (BMJ und McMaster University)