DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 56, S. 73; Ausgabe 10 / 2022

Relugolix: ein oral einzunehmender NichtPeptid-Antagonist des GnRH-Rezeptors zur Behandlung von Endometriose-Schmerzen [CME]

Zusammenfassung

Die Endometriose ist charakterisiert durch ektopes Endometrium-artiges Gewebe, das unter hormonellen Einflüssen proliferiert und zu sehr schmerzhaften Einblutungen führen kann. Der Arzneistoff Relugolix ist ein neuer, oral einzunehmender nicht-peptidischer Antagonist des GnRH-Rezeptors. In zwei auf 24 Wochen begrenzten Phase-III-Studien reduzierte er bei Patientinnen mit Endometriose signifikant Dysmenorrhö und nicht mit der Menstruation assoziierte Unterbauchschmerzen verglichen mit Plazebo. Klimakterische Beschwerden infolge des induzierten Östrogen-Mangels konnten durch eine tägliche kontinuierliche Begleittherapie mit 1 mg Östradiol plus 0,5 mg Norethisteronacetat vermieden werden. In der Schmerztherapie bei Endometriose wurden durch Relugolix Opioide eingespart und die Lebensqualität verbessert. Hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit fehlt jedoch der Vergleich mit bisherigen, ebenfalls nur symptomatischen und zeitlich begrenzten Therapien.

Die Endometriose (EM) ist eine chronisch entzündliche Erkrankung in einem Endometrium-artigen Gewebe, das sich ektop in den Ovarien, Gebärmutter, Vagina, aber auch in Peritoneum, Darm, Niere, Blase, Douglas-Raum oder Haut befinden kann [1]. Etwa 10% aller Frauen im gebärfähigen Alter sind davon betroffen. Die EM-Herde proliferieren unter dem zyklischen Einfluss von Östradiol (Proliferationsphase), und es kommt zu lokalen Blutungen während der durch Gestagene gesteuerten Desquamationsphase. Dabei entstehen oft starke – auch chronische und nicht Menstruations-assoziierte – Schmerzen, vor allem, wenn die EM im Unterbauch lokalisiert ist. Sie können die Lebensqualität im Alltag und Beruf erheblich beeinträchtigen. Zudem haben Frauen mit EM ein erhöhtes Risiko, unfruchtbar zu sein bzw. schwieriger schwanger zu werden.

Die Diagnose EM wird oft erst mit langer Verzögerung gestellt, kann aber durch Laparoskopie mit Biopsie histologisch gesichert und gegebenenfalls saniert werden. Das Therapiekonzept (ohne Kinderwunsch) sieht zunächst eine hormonelle Langzeittherapie (s.u.) vor mit dem Ziel, Östrogenwirkungen und damit auch die zyklusabhängigen Veränderungen im ektopen Gewebe zu vermindern. Dies führt meist zu einer therapiebedingten Amenorrhö und lindert die bei EM besonders in der Menstruationsphase auftretenden starken Schmerzen, bei der oft Opioide zum Einsatz kommen. Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAID) sind mit ihrer antiphlogistischen Wirkung für die primäre Schmerzbehandlung sinnvoll, da Östradiol selbst auch eine proinflammatorische Wirkung

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

hat.

Bei unzureichendem Erfolg der medikamentösen Therapie wird eine chirurgische Herdsanierung in Kombination mit einer Hormontherapie angestrebt. Dieses Vorgehen ist bereits in der gemeinsamen S2k-Leitlinie der deutschen, österreichischen und schweizerischen Fachgesellschaft von 2020 [2] sowie in der „Guideline der European Society of Human Reproduction and Embryology“ (ESHRE) 2022 verankert [3]. Unabhängig von der Therapie treten jedoch bei etwa 50% der Patientinnen die Symptome innerhalb von 5 Jahren erneut auf [1].

Zur hormonellen Therapie werden kombinierte orale Östrogen-Gestagen-Kontrazeptiva oder Gestagene eingesetzt, wobei in deutschsprachigen Ländern nur Dienogest als Gestagen für die EM zugelassen ist. Gestagene wirken antiproliferativ und führen meist zu einer Atrophie des endometrialen Gewebes, reduzieren bei EM die Dysmenorrhö sowie chronische Schmerzen und die Häufigkeit von Rezidiven nach laparoskopisch versuchter Sanierung ([4], [5]). Die Verordnung von oralen Kontrazeptiva ist gemäß EM-Leitlinie als „Off-label-use“ möglich [2]; sie sollten im Rahmen einer Langzeittherapie verschrieben und ohne Unterbrechung eingenommen werden, um schmerzhafte Blutungen zu verhindern.

Agonisten des GonadotropinReleasing Hormons (GnRH), zu denen Leuprorelin, Buserelin, Goserelin, Triptorelin und Nafarelin gehören, stehen für die Zweitlinientherapie zur Verfügung ([3], [6], [7]), sind aber als Peptidhormone nur s.c., i.m. oder intranasal anzuwenden. Sie unterdrücken bei längerer Therapie die Östradiol-Sekretion über die Blockade von GnRH-Rezeptoren in der Hypophyse mit Abnahme des Follikelstimulierenden Hormons (FSH). Sie reduzieren EM-assoziierte Schmerzen, Blutungsstärke und die Größe des Uterus. Der beabsichtigte Östrogen-Mangel führt allerdings oft zu typischen klimakterischen Beschwerden wie Hitzewallungen, Nachtschweiß sowie langfristig zur Abnahme der Knochendichte. Die Therapie ist deshalb in der Regel auf 3-6 Monate beschränkt und macht eine Substitutionstherapie mit sehr niedrig dosiertem Östradiol erforderlich („Add-back“-Therapie; [1]), die sich nach Studienlage aber nicht negativ auf das eigentliche Behandlungsziel auswirkt [8]. Dabei wird mit 1 mg Östradiol/d in etwa die Hormon-Konzentration wie in der frühen follikulären Phase des Menstruationszyklus erreicht [9]. Ein GnRH-Agonist wie Leuprorelin wird monatlich oder alle drei Monate i.m. injiziert und kann in Kombination mit Norethisteronacetat über maximal 12 Monate verordnet werden.

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Tabelle 1
Ergebnisse der SPIRIT-Studien mit Relugolix-Therapie bei Endometriose (nach 15)

Klinische Parameter	SPIRIT-1-Studie				SPIRIT-2-Studie			
	RKT n = 212	Plazebo n = 212	RMT/RKT n = 211	Differenz RKT/Plazebo	RKT n = 206	Plazebo n =204	RMT/RKT n =206	Differenz RKT/Plazebo
Dysmenorrhö, „Responder“	158 (75%)	57 (27%)	151 (72%)	47,6% CI: 39,3-56,0 p < 0,0001	155 (75%)	62 (30%)	150 (73%)	44,9% CI: 36,2-53,5 p < 0,0001
Nicht-menstrueller Unterbauchschmerz, „Responder“	124 (59%)	84 (40%)	122 (58%)	18,9% CI: 9,5-28,2 p < 0,0001	136 (66%)	87 (43%)	109 (53%)	23,4% CI: 14,0-32,8 p < 0,0001
Dysmenorrhö, Veränderung in der NRS	-5,1 (-73%)	-1,8	-4,9	-3,3 CI: -3,8 bis -2,8 p = 0,0001	-5,1 (-75%)	-2,0	-4,6	-3,2 CI: -3,7 bis -2,7 p < 0,0001
Nicht-menstrueller Unterbauchschmerz, Veränd. in der NRS	-2,9 (-50%)	-2,0	-2,8	-0,9 CI: -1,4 bis -0,4 p = 0,0002	-2,7 (-49%)	-2,0	-2,5	-0,7 CI: -1,2 bis -0,3 p = 0,0012
Patientinnen ohne Opioide nach 24 Wochen	86%	76%	83%	9,4% CI: 2,0-16,8 p = 0,0005	82%	66%	82%	15,9% CI: 7,5-24,2 p < 0,0001
Patientinnen ohne Analgetika nach 24 Wochen	56%	31%	58%	25,5% 16,4-34,6 p < 0,0001	54%	24%	57%	30,8% 21,9-39,8 p < 0,0001

RKT = Relugolix-Kombinationstherapie (40 mg Relugolix + 1 mg Östradiol + 0,5 mg Norethisteronacetat) über 24 Wochen; RMT/RKT = Relugolix-Monotherapie (40 mg/d über 12 Wochen, gefolgt von einer RKT über weitere 12 Wochen); CI = 95%-Konfidenzintervall; NRS = Numerical Rating Scale“ = Schmerzskala 1 bis 10 (s. Text)

Seit 2018 ist der erste nichtpeptidische GnRH-Rezeptor-Antagonist zur oralen Applikation bei Endometriose in den USA zugelassen, nicht aber in der EU: Elagolix (Orilissa®; [10]). Auch Relugolix ist ein neuer oraler nicht-peptidischer GnRH-Rezeptor-Antagonist, der – wie Elagolix – endogenes GnRH reversibel vom Rezeptor verdrängt. In einer Phase-II-Studie reduzierte er spürbar die Schmerzen bei EM-Dysmenorrhö und war ähnlich stark wirksam wie das GnRH-Analogon Leuprorelin [11]. In Abhängigkeit von der Dosis hemmt Relugolix reversibel das FSH und das Ovulation-auslösende Luteinisierende Hormon (LH) sowie die Östradiol- und Progesteron-Synthese im Ovar [12]. Wegen dosisabhängiger Nebenwirkungen durch den induzierten Östrogen-Mangel mit klimakterischen Beschwerden kann eine Monotherapie mit Relugolix auch nicht über längere Zeit durchgeführt werden. Mit einer Kombination aus 1 mg Östradiol und 0,5 mg Norethisteronacetat pro Tag lassen sich die klimakterischen Beschwerden reduzieren, und es kommt nur selten zu Zwischenblutungen und zur Proliferation des Endometriums ([13], [14]).

Im Lancet wurden kürzlich die Ergebnisse von zwei doppelblinden, randomisierten, plazebokontrollierten Phase-III-Studien bei mittlerer bis schwerer EM veröffentlicht (SPIRIT 1 und SPIRIT 2; [15]). Getestet wurde eine Relugolix-Kombinationstherapie (RKT), bestehend aus 40 mg Relugolix, 1 mg Östradiol plus 0,5 mg Norethisteronacetat als tägliche Einmaldosis oral über 24 Wochen sowie eine Relugolix-Monotherapie (RMT) mit 40 mg/d über 12 Wochen, gefolgt von einer RKT über weitere 12 Wochen, jeweils verglichen mit Plazebo. Die Studie wurde vom Hersteller Myovant Sciences finanziert; Interessenkonflikte wurden von mehreren Autoren angegeben.

Studiendesign: In zwei identischen, aber voneinander unabhängigen Studien wurden 2017 bis 2019 weltweit insgesamt 1.266 Patientinnen mit moderater bis schwerer EM eingeschlossen. So konnte neben der Wirksamkeit gleichzeitig auch die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse geprüft werden: SPIRIT 1 mit 638 sowie SPIRIT 2 mit 628 Patientinnen. Insgesamt waren 219 Zentren in Afrika, Europa, Nord- und Südamerika, Australien und Neuseeland beteiligt; bis auf 9 Zentren in den USA und Polen

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

nahm jedes Zentrum jeweils nur an einer der beiden Studien teil. Die Patientinnen wurden in beiden Studien zu jeweils einem Drittel (1:1:1) randomisiert in RKT oder Plazebo oder RMT, gefolgt von einer RKT (s.o.). Das mittlere Alter betrug 34 Jahre (18-50 Jahre), 90% waren Weiße, > 60% Europäerinnen. Bei allen war eine EM innerhalb der letzten 10 Jahre diagnostisch gesichert worden, davon bei fast 70% mittels chirurgischer Evaluation in den letzten 5 Jahren. Die Patientinnen wurden in die Studie eingeschlossen, wenn in einer „Run-in-Phase" über 35 Tage der Dysmenorrhö-Schmerz auf einer Schmerzskala von 0-10 („Numerical Rating Scale" = NRS) an mindestens 2 Tagen bei ≥ 4 lag und ein nicht durch Menstruation bedingter Unterbauchschmerz-Score im Mittel bei ≥ 2,5 lag, alternativ bei ≥ 1,25, sofern an mindestens 4 Tagen ein Score von ≥ 5 erreicht worden war. Die Frauen mussten täglich ein elektronisches Tagebuch führen und mit diversen „Scoring"-Systemen ihre Beschwerden, Schmerzen, Lebensqualität etc. sehr ausführlich dokumentieren. Sechs Monate lang wurden sie alle 4 Wochen im Studienzentrum untersucht einschließlich einer Messung der Knochendichte mittels DEXA („**D**ual-**E**nergy **X**-ray **A**bsorptiometry") sowie ggf. einer Endometrium-Biopsie. Der kombinierte primäre Studienendpunkt nach 24 Wochen war die Ansprechrate, gemessen als Abnahme des NRS-Scores bei Dysmenorrhö sowie bei nicht-menstruell bedingten Unterbauchschmerzen.

Zu Studienbeginn nahmen > 90% aller Frauen Analgetika ein, davon 29% Opioide in SPIRIT 1 und 47% in SPIRIT 2. Probandinnen konnten nach abgeschlossener Evaluation freiwillig an einer derzeit noch laufenden Fortsetzungsstudie (SPIRIT EXTENSION) teilnehmen mit verlängerter Beobachtung über insgesamt 80 Wochen, dann in einem offenen Design.

Ergebnisse (s. Tab. 1): Nach 6 Monaten hatten die meisten Patientinnen weniger Dysmenorrhö-Schmerzen unter RKT im Vergleich zu Plazebo: 75% vs. 27% in SPIRIT 1 und 75% vs. 30% in SPIRIT 2. Das galt auch für nicht menstruelle Unterbauchschmerzen: 58% vs. 40% in SPIRIT 1 sowie 66% vs. 43% in SPIRIT 2. Die Unterschiede waren alle hochsignifikant: $p < 0{,}0001$. Der Maximaleffekt der Schmerzlinderung bei Dysmenorrhö war nach 8 Wochen erreicht, bei nicht menstruellen Unterbauchschmerzen nach 12 Wochen. Bei den meisten Frauen traten unter RKT keine oder nur selten Blutungen auf. Hochsignifikant weniger Frauen brauchten Opioide oder Nicht-Opioid-Analgetika unter RKT im Vergleich zu Plazebo. Die RKT verbesserte die Lebensqualität und Belastbarkeit im Alltag sowie Schmerzen beim Geschlechtsverkehr. Unerwünschte Ereignisse gleich welchen Schweregrads waren in beiden Kollektiven nicht signifikant unterschiedlich: 71% unter RKT vs. 66% unter Plazebo in SPIRIT 1 sowie 81% vs. 75% in SPIRIT 2. Die häufigsten Beschwerden waren Kopfschmerzen (ca. 30%), Nasopharyngitis, deren Zusammenhang mit der Therapie bisher unklar ist, sowie Hitzewallungen. Die Abnahme der Knochendichte in Hüfte und Lendenwirbelsäule war nach 6 Monaten klinisch nicht signifikant oder bedeutsam im Vergleich zu Plazebo.

Die Sequenztherapie (RMT, gefolgt von RKT) war ähnlich wirksam wie eine durchgehende RKT, führte aber zu mehr Hitzewallungen und stärkerer Abnahme der Knochendichte als eine RKT über 6 Monate. Nach Abschluss der Therapie setzte unter beiden Regimen die Menstruation im Mittel nach ca. 31 Tagen wieder ein, nach 2 Monaten bei > 90% der Frauen. Blutdruck- und Laborwerte zeigten keine relevanten Unterschiede.

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Es gab 14 Schwangerschaften: 8 unter Plazebo, 4 unter RKT und 2 unter Sequenztherapie, die unter Relugolix bereits im ersten Behandlungsmonat auftraten. Anomalien wurden nicht berichtet, soweit eine Schwangerschaft nachverfolgt werden konnte. Neun Patientinnen hatten suizidale Gedanken, davon 5 unter Relugolix; sie wurden von der weiteren Studie ausgeschlossen. Alle hatten bereits eine psychiatrische Vorgeschichte gehabt.

Die Studienergebnisse sind ähnlich wie die der ELARIS-EMI- und ELARIS-EMII-Studien [10] mit zweimal 200 mg/d Elagolix: Ansprechrate bei Dysmenorrhö nach 6 Monaten 75% bzw. 77% (Plazebo 23% bzw. 25%) und bei nicht-menstruellem Unterbauchschmerz 62% in beiden Studien. Die niedrige Dosis von 150 mg/d ergab nur geringe Ansprechraten von gut 40%. Wegen Hitzewallungen und Abnahme der Knochendichte durch resultierenden Östrogen-Mangel ist die Therapie in der niedrigen Dosis auf 24 Monate bzw. auf 6 Monate bei Leberfunktionsstörungen und auf 6 Monate in der höheren Dosis beschränkt.

Antagonistische pharmakologische Eingriffe am GnRH-Rezeptor erfordern eine begleitende „Hormon-Replacement-Therapie“ (HRT). Eine beachtliche Wirksamkeit von Relugolix wurde in dieser doppelblinden Studie nachgewiesen, aber nur verglichen mit Plazebo. Zur besseren Einschätzung von Wirksamkeit und Sicherheit sollte Relugolix aber gegenüber anderen Behandlungsregimen wie orale Kontrazeptiva oder GnRH-Agonisten kombiniert mit HRT sowie gegen operative Verfahren geprüft werden. Eine Therapie über 6 Monate ist auch zu kurz, um die bestehenden Konzepte zu ändern. Dieser Beurteilung zweier Autoren eines begleitenden Kommentars schließen wir uns an [16].

Dass die RKT nur gegen Plazebo getestet wurde, rechtfertigen die Autoren der SPIRIT-Studien damit, dass es weltweit kein einheitliches Regime für die Behandlung der EM gibt und die Therapie mit Kontrazeptiva als „Off-Label-Use“ nicht den Kriterien guter Studienqualität entspricht. Die Option der chirurgischen Sanierung wurde nicht zum Vergleich herangezogen, zählt allerdings auch nicht zur Primärtherapie. Zudem waren weltweit ganz überwiegend nur weiße Frauen eingeschlossen worden.

Relugolix wurde als GnRH-Antagonist vor wenigen Wochen nach positiven Ergebnissen der HERO-Studie im Vergleich zu Leuprorelin für die antiandrogene Therapie beim metastasierten Prostatakarzinom zugelassen (Orgovyx®; [17]). Auch GnRH-Agonisten können zur antiandrogenen Therapie eingesetzt werden. Weitere Therapie-Alternativen bei EM, wie Aromatase-Inhibitoren oder Progesteron-Rezeptor-Modulatoren, sollten nur bei therapieresistenter Erkrankung im Rahmen von Studien angewendet werden [2].

Literatur

1. Zondervan, K.T., et al.: N. Engl. J. Med. 2020, 382, 1244. https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1810764?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed (Link zur Quelle)
2. AWMF-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe von 2020. https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/015-045.html (Link zur Quelle)
3. www.eshre.eu/guidelines 2022 (Link zur Quelle)

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

4. Takaesu, Y., et al.: J. Obstet. Gynaecol. Res. 2016, 42, 1152. https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jog.13023 (Link zur Quelle)
5. AMB 2010, 44, 96. (Link zur Quelle)
6. Brown, J., und Farquhar, C.: Endometriosis: an overview of Cochrane Reviews. Cochrane Database Syst. Rev. 2014. https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009590.pub2/full (Link zur Quelle)
7. Nagandla, K., et al.: Cochrane Database Syst. Rev. 2014. https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011372/full (Link zur Quelle)
8. Sagsveen, M., et al.: Cochrane Database Syst. Rev. 2003, 4, CD001297. https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001297/abstract (Link zur Quelle)
9. Cramer, D.W., et al.: Hum. Reprod. 2002, 17, 221. https://academic.oup.com/humrep/article/17/1/221/554165?login=false (Link zur Quelle)
10. Taylor, H.S., et al. (ELARIS EM-I und ELARIS EM-II = A global phase 3 study to evaluate the safety and efficacy of ELAgolix in subjects with moderate to severe EndoMetriosis-associated pain): N. Engl. J. Med. 2017, 377, 28. https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1700089?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200www.ncbi.nlm.nih.gov (Link zur Quelle)
11. Osuga, Y., et al.: BMC Womens Health 2021, 21, 250. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8218467/ (Link zur Quelle)
12. Nakata, D., et al.: Eur. J. Pharmacol. 2014, 723, 167. https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0014299913009151?via%3Dihub (Link zur Quelle)
13. Archer, D.F., et al.: Obstet. Gynecol. 1999, 94, 323. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10472853/ (Link zur Quelle)
14. Hornstein, M.D., et al.: Obstet. Gynecol. 1998, 91, 16. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9464714/ (Link zur Quelle)
15. Giudice, L.C., et al. (SPIRIT 1 und SPIRIT 2 = Efficacy and safety study of Relugolix in women with endometriosis-associated pain): Lancet 2022, 399, 2267. https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(22)00622-5/fulltext (Link zur Quelle)
16. Saraswat, L., und Bhattacharya, S.: Lancet 2022, 399, 2244. https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(22)00663-8/fulltext (Link zur Quelle)
17. Shore, N.D., et al. (HERO = A Study to evaluate the safety and efficacy of relugolix in men with advanced prostate cancer): N. Engl. J. Med. 2020, 382, 2187. https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2004325 (Link zur Quelle)

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.