

turu cévních plátů a zvýšit riziko závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod (6).

Analoga ze skupiny antagonistů navozují potlačení jak luteinizačního hormonu (LH) tak folikulostimulačního hormonu (FSH) prostřednictvím inhibičního účinku na receptory hypofýzy. Aplikace degarelixu, prvního zástupce antagonistů, má za následek rychlé potlačení testosteronu bez počátečního nárůstu jeho hladiny, a tedy flare fenoménu. Jeho zavedení v klinické praxi však není široké, možným důvodem je především potřeba měsíčních injekcí a poměrně častý výskyt reakcí v místě vpichu blížící se 40 % (7, 8). Další a nový zástupce z této skupiny je relugolix – perorální, vysoce selektivní antagonist, který rychle inhibuje uvolňování LH a FSH z hypofýzy, a tím snižuje hladinu testosteronu. Podává se jednou denně s účinným poločasem rozpadu 25 hodin. Jeho účinnost a bezpečnost v dávce 120 mg jednou denně (nasycovací 360 mg první den) ve srovnání s injekční aplikací leuprorelu (leuporelin) prokázala u mužů s pokročilým karcinomem prostaty studie fáze 3 HERO (9).

Relugolix ve studii HERO

Ve studii HERO bylo randomizováno celkem 934 pacientů v poměru 2:1 k užívání relugolixu (p.o. denně) nebo leuprorelu 22,5 mg s.c. každé 3 měsíce (resp. 11,25 mg v Japonsku a na Tchaj wanu) po dobu 48 týdnů. Populace v obou léčebných skupinách měla medián věku 71 let, 32 % představoval karcinom metastatický (M1), 31 % lokálně pokročilý (T3/4 NX M0 nebo jakékoli T N1 M0), 28 % lokalizované (T1 nebo T2 N0 M0) a 10 % nebylo možno klasifikovat. U pacientů s relugolixem udrželo kastrální hladiny (<50 ng/dl, 1,7 nmol/l) po dobu 48 týdnů 96,7 % (95 % CI, 94,9–97,9) ve srovnání s 88,8 % ve skupině s leuprorelinem. Tento rozdíl 7,9 % (95 % CI, 4,1–11,8) prokázal noninferioritu a superioritu relugolixu ($p < 0,001$ pro superioritu). Procento pacientů s kastrálními hladinami testosteronu 4. den bylo 56,0 % při relugolixu a 0 % při leuprorelinu. V podskupině 184 pacientů sledovaných pro obnovu testosteronu po ukončení deprivace léčby byly průměrné hladiny testosteronu 90 dní po ukončení relugolixu 288,4 ng/dl oproti 58,6 ng/dl ve skupině leuprorelu. Výskyt závažných nežádoucích účinků v podobě kardiovaskulárních příhod byl 2,9 % ve skupině s léčbou relugolixem a 6,2 % ve skupině s leuprorelinem

(HR 0,46; 95 % CI, 0,24–0,88) a po 48 týdnech léčby byl rozdíl rizika 54 %, přičemž subanalýzy naznačily, že by tento rozdíl mohl být ještě větší u pacientů s již existujícími kardiovaskulárními rizikovými faktory. Tato zjištění by odpovídala závěrům rozsáhlé metaanalýzy, která shromáždila údaje ze šesti prospektivních, randomizovaných studií fáze 3, do nichž bylo v letech 2005 až 2012 zařazeno 2 328 mužů – u pacientů s již existujícím kardiovaskulárním onemocněním bylo riziko srdečních příhod do jednoho roku po zahájení léčby významně nižší u mužů léčených antagonisty než u mužů léčených agonisty LHRH (HR 0,44; 95 % CI, 0,26–0,74; $p = 0,002$) (10).

Na základě prokázané účinnosti a bezpečnosti je relugolix indikován k léčbě dospělých pacientů s pokročilým hormonálně senzitivním karcinomem prostaty. Léčba má být zahájena první den nasycovací dávkou 360 mg (tři tablety), po které následuje dávka 120 mg (jedna tableta) užívaná jednou denně, každý den přibližně ve stejnou dobu. Pokud je léčba přerušena na dobu delší než 7 dní, musí být podávání zahájeno opět nasycovací dávkou 360 mg první den a následně 120 mg jednou denně s užíváním s jídlem nebo bez jídla. Pozornost je ale potřeba věnovat lékovým interakcím, když relugolix je substrátem P-gp a ovlivněn tedy může být inhibitory P-gp (např. azithromycin, erythromycin, klaritromycin, gentamicin, ketokonazol, itraconazol, karvedilol, verapamil, amiodaron, propafenon, ritonavir, telaprevir) nebo s kombinovanými induktory P-gp a silnými induktory CYP3A (např. apalutamid, karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, rifampicin, třezalka tečkovaná, ritonavir a efavirenz). Na základě omezených údajů ($n = 20$) u mužů, kteří v hodnocení fáze 3 dostávali současně dávku 120 mg relugolixu a dávky 80 až 160 mg enzalutamidu (silný induktor CYP3A a inhibitor P-gp) po dobu až 266 dnů, se nejnižší úroveň relugolixu v plazmě a koncentrace testosteronu v séru nezměnily klinicky významně po přidání enzalutamidu k monoterapii relugolixem (11).

Relugolix na příkladu pacienta

Uvedená kazuistika není prezentována s cílem hodnotit původní přístup k metastazujícímu karcinomu prostaty u pacienta, když nejsou známy přesné okolnosti, za jakých a proč byly zvolené postupy v diagnostice a léčbě upřednost-

něny, či jiné možnosti nebyly využity: Pacient v roce 2008 ve věku 65 let podstoupil radikální prostatektomii pro acinární adenokarcinom prostaty (pT3a pNX M0, GS 7(4+3), Pn1, R1) se zajištěním adjuvantní radioterapie 65 Gy a hormonální terapie s bicalutamidem do 7/2010. V 6/2022 mu byla provedena radikální plicní lobektomie pro metastatické postižení z karcinomu prostaty a o rok později v 7/2023 mu byla při rozvoji frustní hemiparézy provedena stereotaktická radioterapie oligometastatického postižení mozku, přičemž dle CT zobrazení nebyla prokázána jiná diseminace nebo lokální recidiva, hodnota PSA v té době 16 µg/l. Měsíc po radioterapii v 8/2023 ve svých 80 letech se přihlásil z důvodu změny bydliště do péče našeho centra. Byl patrný vzestup hodnoty PSA na 29,49 µg/l, přirozená hodnota TST v té době byla 2,2 nmol/l, pozvolna snižoval antiedematózní kortikoterapii s dexametazonem 2 mg/den, nebyla zavedena jiná léčba pro metastatický hormonálně senzitivní karcinom prostaty. Pacient byl spíše biologicky mladší, s mírným prosáknutím DK nad kotníky, bez zjevného neurologického deficitu, kromě občasných mírných pocitů spazmu a tremoru rukou a zapomnitlivosti byl aktivní, mobilní, soběstačný, s kvalitním zázemím v rodině a motivací k léčbě, celkově v době časně po radioterapii a při zavedené kortikoterapii spíše stavu ještě dle WHO/ECOG 2, ale se zřejmou a rychlou tendencí ke zlepšování na WHO/ECOG 1. Po vzájemné domluvě o možnostech postupu při jednoznačném přání pacienta o p.o. léčbu byla nejprve zahájena androgen deprivace léčba s volbou p.o. relugolixu s cílem dosáhnout dalšího snížení hodnot hladiny TST na administrativně hodnotitelné jako kastrální a s možností vlivu na pokles hladiny PSA a potenciálně i další kontroly nad onemocněním. Při zavedené ADT byl za 4 týdny patrný pokles PSA z původně 29,49 na 10,55 µg/l při současném dosažení kastrální hladiny TST <0,4 nmol/l. Dle kontrolní MR mozku v 11/2023 byly dvě metastázy s patrnou další regresí (t.č. 19 mm a 21 mm) a třetí drobná mikrometastáza stacionární. Aktuální hodnoty PSA v 1/2024 jsou 0,07 µg/l, pacient je celkově nadále v dobrém stabilizovaném stavu a klinicky bez podezření na progresi malignity, s dobrou tolerancí léčby. U pacienta s ohledem na charakteristiky onemocnění a celkově zlepšující se stav byla splněna indikační a úhradová kritéria pro doplnění ARTA cílené terapie, která byla zaháje-