

# Het nut van 5- $\alpha$ -reductase-inhibitoren bij patiënten onder actieve opvolging voor prostaatkanker met een laag risico?

**Duiding:** M. Laurent, Labo Moleculaire Endocrinologie KU Leuven en Inwendige Geneeskunde, UZ Leuven; F. Claessens, Labo Moleculaire Endocrinologie, KU Leuven; S. Joniau, dienst Urologie, UZ Leuven

**Referentie:** Fleshner NE, Lucia MS, Egerdie B, et al. Dutasteride in localised prostate cancer management: the REDEEM randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012;379:1103-11.

## Klinische vraag

Wat is het voordeel van de 5- $\alpha$ -reductase-inhibitor dutasteride versus placebo op het risico van ziekteprogressie bij mannen onder actieve opvolging voor prostaatkanker met een laag risico?

## Achtergrond

In vergelijking met andere tumoren is de evolutie van prostaatkanker meestal indolent en overlijden oudere mannen met prostaatkanker (gemiddeld 69 jaar in België<sup>1</sup>) meestal door andere oorzaken. De radicale behandeling van al deze patiënten zou resulteren in belangrijke overbehandeling. Anderzijds moet ook benadrukt worden dat 1 man op 6 met prostaatkanker zal sterven als gevolg van een gemetastaseerde kanker. Bijgevolg werd het concept van actieve opvolging (active surveillance) ontwikkeld. In tegenstelling tot watchful waiting (wachten tot er zich symptomen voordoen en dan pas een palliatieve behandeling starten) is actieve opvolging een strategie waarbij de patiënt van dichtbij wordt opgevolgd en in geval van progressie gestart wordt met een curatieve behandeling<sup>2</sup>. Beide termen worden in de praktijk echter vaak door elkaar gebruikt. 5- $\alpha$ -reductase-inhibitoren zoals finasteride en dutasteride remmen de omzetting van testosteron naar het krachtigere dihydrotestosteron (DHT) in eindorganen zoals de prostaat of de haarfollikels (dutasteride blokkeert beide 5- $\alpha$ -reductase iso-vormen). Ze veroorzaken een daling van het PSA (wat bij gezonde mannen de interpretatie van PSA-screening kan bemoeilijken). Uit fundamenteel onderzoek blijkt steeds duidelijker dat prostaattumoren de androgeenblokkade kunnen omzeilen door opregulatie of mutatie van hun androgeenreceptor, of via auto- of paracrine mechanismen zoals synthese van androgenen in de tumor zelf (o.a. ook DHT)<sup>3</sup>. 5- $\alpha$ -reductase-inhibitoren worden door sommigen reeds gebruikt bij prostaatkanker, maar dit is de eerste gerandomiseerde studie bij patiënten met actieve opvolging voor prostaatkanker.

## Samenvatting van de studie

### Bestudeerde populatie

- uiteindelijk includeerde men 302 van 403 mannen, gerekruteerd in 65 academische ziekenhuizen in Canada en de V.S., tussen 48 en 82 jaar (gemiddeld 65 jaar), 90% blank, met een recente (<14 maanden) klinische diagnose van prostaatkanker met laag risico (stadium T1c-T2a), een Gleasons score  $\leq 6$ , PSA  $\leq 11$  ng/ml en een levensverwachting van >5 jaar, onder actieve opvolging
- exclusiecriteria: voorafgaande behandeling voor prostaatkanker met radiotherapie, chemotherapie of hormonale therapie, gebruik van systemische glucocorticoiden of gonadorelineanalogen in de voorbije drie maanden, een prostaatvolume >80ml, voorafgaande prostaatchirurgie, ernstige benigne prostaathypertrofie.

### Onderzoeksopzet

- **dubbelblinde**, gerandomiseerde (1:1 ratio), placebogecontroleerde studie
- behandeling met dagelijks 0,5 mg dutasteride (n=147) versus placebo (n=155) gedurende drie jaar
- alle patiënten werden driemaandelijks opgevolgd in het eerste jaar en daarna zesmaandelijks: PSA-bepaling tijdens elk opvolgbezoek, rectaal toucher bij inclusie, na 1,5 en na drie jaar, prostaatbiopsie na 1,5 en 3 jaar, tenzij er in de zes maanden daarvoor al een biopsie op klinische indicatie was uitgevoerd.

### Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: gecombineerd eindpunt van tijd tot pathologische progressie of therapeutische progressie (start van een definitieve behandeling zoals prostatectomie, bestraling of hormonale therapie)
- secundaire uitkomstmaten: individuele componenten van het gecombineerde primaire eindpunt, andere biopsiekenmerken, prostaatkanker-gerelateerde angst (algemeen, specifiek voor herval en voor PSA-test)

- modified (minstens één biopsie of evaluatie van therapeutische progressie na start van de studie) intention to treat analyse.

### Resultaten

- na drie jaar werd het primaire eindpunt bereikt bij 48% van de patiënten in de placebogroep en bij 38% in de dutasteridegroep (HR 0,62; 95% BI 0,43 tot 0,89; p=0,009); na 1,5 jaar bedroeg de HR 0,56; 95% BI 0,36 tot 0,87
- in de placebo- versus de dutasteridegroep waren er na 3 jaar 51 versus 43 patiënten met pathologische progressie en 19 versus 11 patiënten met therapeutische progressie
- op basis van de Gleasons score was er 44% pathologische progressie in de dutasteridegroep versus 41% in de placebogroep
- de globale angstscore nam significant af in de dutasteridegroep en nam lichtjes toe in de placebogroep (p=0,036); geen verschil in algemene angst en angst voor PSA-test tussen beide groepen
- geen statistisch significant verschil in voorkomen van ongewenste effecten tussen beide groepen (door te kleine aantallen), maar numeriek waren er wel meer patiënten met libido- en ejaculatiestoornissen en klachten gerelateerd aan borstweefsel in de dutasteridegroep; geen enkele patiënt overleed tijdens de studie door prostaatkanker.

### Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat dutasteride voordelig kan zijn als aanvulling bij actieve opvolging van mannen met prostaatkanker met laag risico.

**Financiering van de studie:** de producent van dutasteride GlaxoSmithKline nam het initiatief voor het uitvoeren van de studie en was betrokken vanaf de opzet tot het rapporteren van de resultaten.

**Belangenconflicten van de auteurs:** de auteurs rapporteren verschillende belangenconflicten met de farmaceutische industrie, vooral met GlaxoSmithKline.

### Methodologische beschouwingen

De belangrijkste beperking van deze studie is de studiegrootte. De **power**berekening is goed uitgevoerd om een statistisch significant resultaat voor het gecombineerde primaire eindpunt te kunnen aantonen, maar de studie is wel te klein om een verschil in therapeutische of pathologische progressie op zich of in ongewenste effecten aan te tonen.

Een tweede minpunt is het feit dat dutasteride op zich een verlaging van het PSA veroorzaakt en dat de patiënten en behandelende artsen niet geblindeerd waren voor deze tumormarker. Hierdoor konden artsen en patiënten mogelijk raden in welke groep ze waren ingedeeld (efficiëntie van blinding is niet gerapporteerd). Dat zou een aanzienlijke bron van bias kunnen zijn wegens het sneller behandelen van PSA-stijgingen in de placebogroep. Effecten op PSA werden in deze studie jammer genoeg niet gerapporteerd.

Een derde minpunt is de (relatief) korte opvolgingsduur van de studie (zie verder).

Als laatste punt is het niet duidelijk hoe men bij de geïncludeerde patiënten de diagnose van prostaatkanker stelde (na screening?; na case-finding?; na het optreden van klachten?).

### Interpretatie van de resultaten

Een geneesmiddel dat de nood aan een therapeutische interventie bij prostaatkanker kan uitstellen tot de patiënt aan andere oorzaken overlijdt, zou zeer welkom zijn. Het effect op de samengestelde uitkomstmaat was kleiner dan de auteurs verwacht hadden en de effectgrootte nam ook af tussen 1,5 en 3 jaar. Uit de Kaplan-Meier curves van dit artikel kunnen we duidelijk afleiden dat het primaire eindpunt vooral werd gedreven door pathologische progressie op het moment van de systematische biopsieën na 1,5 en 3 jaar, en dat het aantal klinische gebeurtenissen eerder laag was. Het meest objectieve eindpunt in deze studie (pathologische progressie) was overigens niet significant verschillend tussen beide groepen (29 vs 33%).

Een belangrijke vraag die onbeantwoord blijft na deze studie is of een vroegtijdige behandeling met 5-alfa-reductase-inhibitoren een effect heeft (gunstig of ongunstig) op het laattijdige ontwikkelen van agressieve prostaattumoren, vooral in het licht van de voorgaande REDUCE-studie<sup>4</sup>. In deze gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie stelde men bij 6 729 mannen na vier jaar op prostaatbiopsieën enerzijds een significante daling vast van het aantal laaggradige prostaatcarcinomen (Gleassonscore 5-6: 13,2% vs 18,1%). Anderzijds was er echter geen effect op de Gleassonscores 7-10 en was er een hoger aantal hooggradige tumoren (Gleassonscores 8-10), weliswaar niet significant door het kleine aantal gevallen (29 behandelde versus 19 controlepatiënten,  $p=0,15$ ). Deze verschuiving naar een weliswaar lager aantal tumoren maar met een toename in aantal tumoren met hogere Gleassonscore, was duidelijker in de grotere Prostate Cancer Prevention Trial met finasteride<sup>5,6</sup>.

Het nut van deze farmacologische strategie zal natuurlijk afhangen van verschillende factoren. Indien de patiënt oud is of andere levensbeperkende aandoeningen heeft, kan het zijn dat de natuurlijke progressie van de tumor dermate traag is dat vertraging van pathologische progressie geen voordeel meer oplevert. Bij zeer jonge patiënten zou in principe op langere termijn een hoger risico van paradoxaal agressievere tumoren kunnen ontstaan (cfr. de resultaten van de REDUCE-studie). Patiënten die tussen deze twee extremen liggen hebben mogelijk wel baat, mocht deze strategie in grotere studies en op langere termijn nuttig blijken te

zijn. Dan moet deze groep eerst duidelijker afgebakend worden, met een betere risicostratificatie. Ook geneesmiddelen die het onderscheid tussen van nature indolente en agressieve tumoren kunnen versterken, zouden in theorie nuttig kunnen zijn. Hierop wordt ook door de auteurs gealludeerd, maar dit werd in deze studie niet onderzocht. Andere **post-hoc analyses** hebben wel aangetoond dat 5-alfa-reductase-inhibitoren de sensitiviteit van PSA-screening voor de detectie van hooggradige tumoren vergroot zonder verlies aan specificiteit<sup>6,7</sup>.

Het effect op ziektegerelateerde angst wordt in deze studie vermoedelijk ook vooral gedreven door de pathologische resultaten en het verschil in PSA. Het psychologische effect van een medicamenteuze behandeling zou vooral moeten onderzocht worden in een studie waarin alle deelnemers uitgebreide psychologische ondersteuning krijgen. Een uitbreiding van de psychosociale begeleiding voor alle patiënten lijkt dan ook in de eerste plaats belangrijker vooraleer dit probleem farmacologisch te benaderen. Op basis van deze studie kunnen we dus besluiten dat 5-alfa-reductase-inhibitoren tijdens actieve opvolging van prostaatkanker met een laag risico een beloftevolle strategie kan zijn (zowel wat betreft de individuele als maatschappelijke ziektelast). Verder (en onafhankelijk) onderzoek naar het nut bij prostaatkanker zou dan ook een hoge prioriteit moeten krijgen, maar het besluit van de auteurs (dat dutasteride de noodzaak tot actieve behandeling verlaagt en dat toekomstige studies dutasteride als comparator moeten includeren) is te voorbarig.

### Besluit Minerva

Deze studie toont aan dat dutasteride na drie jaar gepaard gaat met een beperkte absolute risicoreductie wat betreft de progressie op prostaatbiopsieën. De studie is echter te klein, van te korte duur en heeft te weinig harde klinische eindpunten om te besluiten dat het klinische voordeel opweegt tegen de potentiële nadelen en ongewenste effecten.

### Voor de praktijk

Volgens de NICE-richtlijn zouden mannen met prostaatkanker met laag risico die in aanmerking komen voor een curatieve behandeling (T1c, Gleason score 3+3, PSA densiteit <0,15 ng/ml/ml, <50% positieve biopsiestalen, waarbij <10mm invasie van elk biopsiestaal) in de eerste plaats een actieve opvolging aangeboden moeten krijgen<sup>8</sup>. Wanneer tijdens regelmatige opvolging met PSA-bepaling en prostaatbiopsie progressie wordt vastgesteld moet een radicale therapie aangeboden worden. De beslissing om deze therapie daadwerkelijk te starten moet echter afhangen van de levensverwachting, de co-morbiditeit en de wens van de patiënt.

Er is op dit moment onvoldoende evidentie om 5-alfa-reductase-inhibitoren te gebruiken voor (bepaalde subgroepen van) patiënten met prostaatkanker tijdens deze fase van actieve opvolging. Ook moet vermeld worden dat deze middelen schadelijk zijn voor de foetus (condoomgebruik bij seksueel contact met vruchtbare vrouwen!) en dat dutasteride een CYP3A4 substraat is met mogelijkheid van geneesmiddeleninteracties.

Referenties: zie [www.minerva-ebm.be](http://www.minerva-ebm.be)