

Dutasteride voor de preventie van prostaatkanker?

Duiding: J.L. Belche, Département Universitaire de Médecine Générale, Université de Liège

Referentie: Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, et al; REDUCE Study Group. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med* 2010;362:1192-202. (REDUCE-studie)

Klinische vraag

Wat is bij vijftigplussers met een verhoogd risico van prostaatkanker maar met negatieve biopsie, het effect van dutasteride op de ontwikkeling van prostaatkanker in vergelijking met placebo?

Achtergrond

Volgens gegevens uit 2008 in het V.K. is prostaatkanker de meest voorkomende kanker bij mannen (1/9)¹. Slechts één man op 26 zal uiteindelijk overlijden aan prostaatkanker. De 5-alfa-reductase-inhibitoren (finasteride, dutasteride) zijn geregistreerd voor de behandeling van matige tot ernstige symptomen van benigne prostaathyperplasie, waarbij ze door hun androgene effect het prostaatvolume verminderen. Bij mannen die regelmatig prostaatkankerscreening ondergingen (PSA, rectaal toucher), verminderde finasteride de incidentie van prostaatkanker maar verhoogde dit geneesmiddel het risico van hooggradige tumoren². In tegenstelling tot finasteride dat slechts één type 5-alfa-reductase inhibeert, inhibeert dutasteride twee types. Heeft dutasteride hetzelfde effect op prostaatkankerpreventie als finasteride?

Samenvatting van de studie

Bestudeerde populatie

- 8 231 mannen tussen 50 en 75 jaar gerandomiseerd, analyse mogelijk voor 6 729 mannen, gemiddelde leeftijd 62,8 jaar, gemiddelde BMI van 27, 91% blank, gemiddelde IPSS-score van 8,7 (matig), gemiddelde prostaatvolume van 45,7 ml, familiale antecedenten van prostaatkanker bij 13% van de deelnemers
- inclusiecriteria: mannen met verhoogd risico van prostaatkanker (50 tot 75 jaar, verhoogd PSA: 2,5 tot 10,0 ng/ml tussen 50 en 60 jaar en 3,0 tot 10,0 ng/ml indien >60 jaar) en een negatieve prostaatbiopsie in de voorbije zes maanden
- exclusiecriteria: meer dan één prostaatbiopsie in het verleden, eender welke graad van prostaatkanker, prostaatvolume >80 ml, hooggradige intra-epitheliale prostaatneoplasie, prostaatchirurgie in de voorgeschiedenis, IPSS-score ≥ 25 (of ≥ 20 in het geval van behandeling met alfablokkers =ernstig).

Onderzoekopzet

- gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, multicenter, internationale parallelgroepen studie
- interventie: dutasteride 0,5 mg per dag (n=4 105) versus placebo (n=4 126)
- opvolging: PSA-bepaling en IPSS-score om de zes maanden, meting van prostaatvolume door middel van echografie bij randomisatie, na twee en na vier jaar, prostaatbiopsie (tien weefselstalen) eveneens na twee en na vier jaar
- duur van de studie: vier jaar
- intention to treat analyse voor de evaluatie van de veiligheid en modified intention to treat analyse voor het effect op de preventie van prostaatkanker (berekend op drie manieren).

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: door biopsie vastgestelde prostaatkanker na twee en na vier jaar
- secundaire uitkomstmaten: Gleason-score, tumorvolume, percentage stalen positief voor prostaatkanker, percentage kankercellen in elk weefselstaal, aanwezigheid van hooggradige intra-epitheliale prostaatkanker of proliferatie van atypische kliercellen; criteria in verband met benigne prostaathyperplasie: IPSS-score, verandering in prostaatvolume, aantal mannen dat alfablokkers nam, aantal mannen met acute urineretentie of acute urineweginfectie en aantal mannen dat prostaatchirurgie onderging.

Resultaten

- analyse van de volledige resultaten voor 3 305 dutasteridegebruikers en 3 424 placebogebruikers: zie tabel
- een subgroepenanalyse toonde geen enkel significant verschil aan.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat dutasteride over een studieperiode van vier jaar de incidentie van prostaatkanker vastgesteld door biopsie, verlaagt en de symptomen gerelateerd aan benigne prostaathyperplasie verbetert.

Financiering van de studie: firma ClaxoSmithKline

Belangenconflicten van de auteurs: vier auteurs zijn tewerkgesteld en hebben aandelen bij GSK; de overige auteurs verklaren dat ze voor allerlei redenen vergoedingen ontvingen van verschillende firma's, waaronder GSK.

Tabel. Resultaten van de primaire uitkomstmaat en van de ongewenste effecten voor dutasteride versus placebo, uitgedrukt in %, met ARR, RRR, betrouwbaarheidsinterval en/of p-waarde. Voor de resultaten van de secundaire uitkomstmaten: zie website.

	Dutasteride % (n)	Placebo % (n)	
Primaire uitkomstmaat			
Detectie van kanker bij biopsie	19,9% (659/3 305)	25,1% (858/3 424)	ARR: 5,1%
Minstens 1 positieve biopsie tijdens de 4 j.			RRR: 22,8%; 95% BI: 15,2-29,8%; p<0,001
Gleason 8-10 (jaren 3 en 4)	0,5% (12/2 447)	< 0,1% (1/2 343)	p=0,003
Ongewenste effecten			
Cynaecomastie	1,9%	1%	p=0,002
Libidoverlies	3,3%	1,6%	p<0,001
Erectiele dysfunctie	9%	5,7%	p<0,001
Hartfalen	0,7% (30)	0,4% (16)	p=0,03

Methodologische beschouwingen

De opzet en uitvoering van de REDUCE-studie zijn correct verlopen. De initiële kenmerken zijn gelijk in beide groepen behalve voor de behandeling met een alfablokker: 18,9% in de dutasteridegroep en 12,7% in de placebogroep ($p < 0,001$). De presentatie van de resultaten in het artikel leidt wel tot enige verwarring. Voor de evaluatie van de werkzaamheid voerden de auteurs verschillende analyses uit volgens het modified intention to treat principe, gebruik makend van verschillende criteria; initiële negatieve biopsie bevestigd, inname van minstens één dosis van het geneesmiddel, minstens één positieve biopsie, biopsie op het einde van de studie. Als gevolg hiervan verschillen de resultaten soms lichtjes. Verder geven ze in het discussiegedeelte en in de abstract resultaten weer die niet in het resultaatengedeelte zijn opgenomen. Ze berekenen ook relatieve risicoreducties zonder de percentages noodzakelijk voor de berekening weer te geven, geven geen NNT's en zeggen niets over de rekrutering van de patiënten voor de studie. Het belangrijkste probleem blijft de klinische relevantie van de primaire uitkomstmaat: evolutie naar een positieve biopsie (systematisch afgenomen). De onderzoekspopulatie bestond uit risicopatiënten, geselecteerd op basis van leeftijd en verhoogd PSA, bij wie een biopsie werd afgenomen vóór de aanvang van de studie. De precieze reden voor het uitvoeren van deze biopsie is niet bekend. Het gaat in deze studie echter wel degelijk over mannen met een verhoogd risico. Bewijs hiervan is het grote aantal kankers dat men ontdekte tijdens de studie (25,1% in de placebogroep). Als pluspunt moeten we vermelden dat een centraal laboratorium het negatieve resultaat van de initiële prostaatsbiopsies controleerde. Eén labo onderzocht de nieuwe biopsies in het kader van de studie.

Interpretatie van de resultaten

Het was reeds aangetoond dat dutasteride het prostaatvolume reduceert bij benigne prostaathyperplasie. Uit de hier besproken REDUCE-studie blijkt dat dutasteride ook de incidentie van prostaatkanker vermindert bij mannen met een verhoogd risico. Het gaat hier echter wel om een daling op basis van een biopsie die systematisch werd uitgevoerd twee en vier jaar na de inclusie. Voor een patiënt behandeld met dutasteride betekent dit dat de kans op een positieve prostaatsbiopsie 22,8% lager is dan wanneer hij was behandeld met een placebo. Het door ons berekende NNT is 20. Dit wil zeggen dat je 1 000 mannen gedurende vier jaar moet behandelen met dutasteride om 50 nieuwe gevallen van prostaatkanker te vermijden. Op 50 van deze nieuwe gevallen zullen er vijf meer zijn met een hooggradig stadium. Om het groter aantal gevallen van hooggradige prostaatkanker te verklaren, schuift men verschillende argumenten naar voor: grotere gevoeligheid van biopsie bij een kleiner prostaatvolume, vals-positieve histologie, verhoogde gevoeligheid van de PSA-test. Dutasteride verbeterde significant de uitkomstmaten voor benigne prostaathypertrofie. Zo verminderde het prostaatvolume gemiddeld met 17,5% in vergelijking met het aanvankelijke volume. Het studieprotocol met prostaatsbiopsie op twee en vier jaar laat omzetting van de resultaten naar de praktijk alleen toe bij patiënten met een verhoogd risico die daarbij nog een nauwkeurige opvolging toestaan.

Resultaten in perspectief

In de Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) onderzochten Thompson et al. het effect van finasteride bij een geselecteerde mannelijke populatie (regelmatige screening door PSA en rec-

taal toucher)². Over een periode van zeven jaar behandeling verminderde finasteride het aantal gevallen van prostaatkanker met 15/1 000 en nam het aantal hooggradige prostaatkankers toe met 3/1 000.

Wilt et al. publiceerden in 2010 een meta-analyse van de PCPT en de REDUCE-studies³. Op de vragen die belangrijk zijn voor de klinische praktijk, kunnen deze auteurs echter geen antwoord geven. Op welke leeftijd starten met de behandeling? Wat is de optimale behandelingsduur? En vooral wat is het effect op globale mortaliteit en op mortaliteit door kanker? Net zoals bij prostaatkankerscreening kunnen we ons afvragen wat te doen bij het ontdekken van prostaatkanker via systematische afname van biopsies.

Ongewenste effecten

De meest frequente ongewenste effecten van dutasteride en finasteride (verminderd libido en erectiele dysfunctie) lijken zich te beperken in de tijd. We moeten deze daling in levenskwaliteit wel afwegen tegenover het ongekende effect op mortaliteit. In de hier besproken REDUCE-studie is de globale incidentie van ongewenste cardiovasculaire effecten (1,91; 65% BI van 1,04 tot 3,50, $p = 0,03$) hoger met dutasteride dan met placebo. Dit noopt tot voorzichtigheid. Meer hooggradige prostaatkanker na langdurig gebruik van een 5-alfa-reductase-inhibitor doet vragen rijzen over het chronische gebruik van deze moleculen voor andere indicaties. Eén van de 'ongewenste' effecten van de 5-alfa-reductase-inhibitoren is de verstoring van de klassieke PSA-waarden die gebruikt worden als indicatie voor biopsie. Door een daling van het prostaatvolume verlaagt de PSA-waarde, waardoor het onduidelijk wordt welke PSA-waarde men als afkappunt kan hanteren om een biopsie te verantwoorden in het geval van behandeling met een 5-alfa-reductase-inhibitor.

Besluit Minerva

Bij mannen met een verhoogd risico van prostaatkanker vermindert een behandeling gedurende vier jaar met dutasteride de incidentie van door systematische biopsie gedetecteerde prostaatkanker. Dit gaat echter gepaard met een stijging van het aantal hooggradige prostaatkankers. Voor finasteride was reeds hetzelfde besluit getrokken.

Voor de praktijk

De European Association of Urology spreekt in haar recente richtlijn niet over het nut van 5-alfa-reductase-inhibitoren voor de preventie van prostaatkanker⁴. In een review van de Cochrane Collaboration besluiten Wilt et al. dat 5-alfa-reductase-inhibitoren het risico van een diagnose van prostaatkanker verminderen bij mannen die regelmatig gescreend worden voor prostaatkanker³. Het effect op mortaliteit is niet bekend en deze geneesmiddelen hebben ongewenste effecten. Experts raden op basis van deze gegevens het gebruik van 5-alfa-reductase-inhibitoren af, behalve bij mannen met een hoog risico die vervolgens bij de behandeling voldoende informatie moeten krijgen⁵. Net zoals voor finasteride weigerde het FDA begin 2011 ook voor dutasteride de uitbreiding van de indicatie naar preventie van prostaatkanker⁶.

Referenties: zie www.minerva-ebm.be