

De invloed van microbiom-beïnvloedende comedicaatie op de effectiviteit van immunotherapie in patiënten met stadium IV niet-kleincellige longkanker

Marjon V. Verschueren ^{a*}, Christine M. Cramer-van der Welle ^b, Merel Tonn ^a, Franz M.N.H. Schramel ^c, Bas J.M. Peters ^a, Ewoudt M.W. van de Garde ^{ad}

^a Afdeling Klinische Farmacie, St. Antonius Ziekenhuis, Utrecht/Nieuwegein.

^b Nederlands Instituut voor Onderzoek van de Gezondheidszorg (Nivel), Utrecht.

^c Afdeling Longziekten, St. Antonius Ziekenhuis, Utrecht/Nieuwegein.

^d Disciplinarygroep Farmaco-epidemiologie en Klinische Farmacologie, Departement Farmaceutische Wetenschappen, Universiteit Utrecht.

* Correspondentie: m.verschueren@antoniuziekenhuis.nl

Geen belangenverstrengeling gemeld.

Citeer als: Verschueren MV, Cramer-van der Welle CM, Tonn M, Schramel FMNH, Peters BJM, van de Garde EMW. De invloed van microbiom-beïnvloedende comedicaatie op de effectiviteit van immunotherapie in patiënten met stadium IV niet-kleincellige longkanker. Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek. 2021;6:a1741.

KERNPUNTEN

- Bij patiënten met stadium IV niet-kleincellige longkanker is het gebruik van antibiotica en opiaten geassocieerd met slechtere overlevingsuitkomsten.
- Deze negatieve invloed van antibiotica en opiaten op de overleving wordt waargenomen in zowel immunotherapie- als chemotherapiepatiënten.
- Dit is een aanwijzing dat de associatie het gevolg is van prognostische verschillen in plaats van medicatie-gerelateerde veranderingen van het microbiom (die alleen van invloed zouden zijn bij immunotherapie).

INLEIDING

Voor de behandeling van patiënten met een niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) stadium IIIB/IV was platinumhoudende chemotherapie lange tijd eerste keus therapie, maar sinds de ontwikkeling van nieuwe (doelgerichte) behandeltherapieën is dit niet meer het geval. Vanaf 2015 zijn de checkpointremmers nivolumab,

ABSTRACT

The association between gut microbiome affecting drugs and the effectiveness of immunotherapy in stage IV NSCLC patients

Objectives

This study investigated the influence of microbiome-affecting-medication on the effectiveness of immunotherapy in patients with stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC).

Methods

Immunotherapy patients were matched (1:1) to patients treated with chemotherapy in the pre immunotherapy era. The association between the use of antibiotics, opioids, proton pump inhibitors, metformin and other antidiabetics on overall survival (OS) and progression free survival (PFS) was assessed with multivariable cox-regression analyses. Interaction tests were applied to investigate whether the association differs between patients treated with immunotherapy or chemotherapy.

Results

A total of 442 patients were studied. The use of antibiotics was associated with worse OS (adjusted Hazard Ratio [aHR] = 1.39; P = 0.02) and worse PFS (aHR = 1.44; P < 0.01) independent of the type of therapy (chemotherapy or immunotherapy). The use of opioids was associated with worse OS (aHR = 1.33; P = 0.01) but not with PFS. The other drugs studied showed no association with the two outcomes. There was no effect modification from the type of therapy as confirmed by no statistically significant interaction terms.

Conclusion

The use of antibiotics and opioids in NSCLC patients is similarly associated with worse outcomes in both chemotherapy and immunotherapy. This suggests that the association is likely to be a consequence of confounding by indication rather than affection of the microbiome.

pembrolizumab en atezolizumab in Nederland beschikbaar. Dit wordt ook wel immunotherapie genoemd. Het zijn antilichamen gericht tegen het geprogrammeerde celdood-1 (PD-1)-molecuul of de ligand ervan (PD-L1), waardoor de T-celrespons geactiveerd wordt om kankercellen te doden [1,2].

Er zijn aanwijzingen dat het microbiom in de darm invloed kan hebben op de werkzaamheid van immunotherapie [3]. Routy e.a. toonde aan dat patiënten met een goede response op immunotherapie een grotere diversiteit hebben aan micro-organismen in de darm dan patiënten met een slechte response op immunotherapie [4]. De samenstelling van het microbiom is onder andere afhankelijk van leefstijl, voeding en geneesmiddelgebruik.

Recent hebben meerdere observationele studies een negatieve associatie tussen antibioticagebruik en de effectiviteit van immunotherapie gevonden [4-6]. Een belangrijke methodologische beperking van deze studies is dat er niet maximaal rekening gehouden werd met de mogelijke aanwezigheid van *confounding by indication*, een situatie waarbij de indicatie – in plaats van het gebruikte geneesmiddel – een voorspeller is voor de effectiviteit van immunotherapie. Dit kwam mede omdat deze studies werden uitgevoerd met uitsluitend patiënten die immunotherapie kregen. Een mogelijkheid om deze bias te beperken zou een studieopzet zijn waarin ook patiënten zitten die met chemotherapie zijn behandeld. Immers, er wordt geen relatie tussen het microbiom en de effectiviteit van chemotherapie verondersteld.

Het doel van de huidige studie is om door middel van een historisch *matched cohort design* te onderzoeken of de invloed van microbiom-beïnvloedende comedicaatie op de effectiviteit van de behandeling in patiënten met stadium IV NSCLC verschilt tussen immunotherapie en chemotherapie.

METHODEN

Dit is een retrospectieve, observationele, historisch gematchte cohortstudie waarbij er gebruik wordt gemaakt van klinische data vanuit zes van de zeven Santeon ziekenhuizen in Nederland.

Vanuit de Nederlandse Kankerregistratie zijn alle patiënten met de primaire diagnose stadium IV NSCLC

geïdentificeerd. Vervolgens is de Santeon Farmadatabase gebruikt om per patiënt de toegepaste systeemtherapie(ën) te identificeren. Patiëntkenmerken en informatie over comedicaatie zijn verkregen door raadpleging van de elektronische patiëntendossiers in de ziekenhuizen. Alle verkregen data is verwerkt en opgeslagen in een beveiligde omgeving (*Research Electronic Data capture database* [REDCap]). Tot de immunotherapiegroep zijn gerekend alle patiënten gediagnosticeerd met stadium IV NSCLC tussen 1 januari 2015 en 1 januari 2019 en op enig moment behandeld met immunotherapie. Vervolgens is iedere immunotherapiepatiënt gematcht (1:1) met een patiënt gediagnosticeerd met stadium IV NSCLC voor 2015 (= pre-immunotherapie tijdperk) en behandeld met chemotherapie [7]. Patiënten zijn gematcht op geslacht, leeftijd en lijn van de systemische behandeling.

Voor iedere patiënt is vastgesteld of er sprake was van gebruik van de volgende microbiom-beïnvloedende geneesmiddelen: antibiotica, protonpompremmers (PPI), opiaten, metformine en overige diabetesmiddelen [8,9]. Blootstelling werd gedefinieerd als chronisch gebruik (ongeacht toedieningsvorm) van een van deze middelen (of kuren in het geval van antibiotica), vanaf 1 maand voorafgaand aan tot aan 1 maand na de start van immunotherapie of chemotherapie.

Als uitkomstparameters zijn gehanteerd de algemene overleving (OS) en de progressie vrije overleving (PFS). De OS wordt gedefinieerd als een periode vanaf de start van de behandeling tot aan overlijden en de PFS wordt gedefinieerd als de periode vanaf de start van de behandeling tot aan progressie of overlijden.

SPSS versie 26 is gebruikt voor de statistische analyses. De impact van comedicaatie op de OS en PFS is bestudeerd met behulp van multivariabele cox-regressie analyses en Kaplan-Meiercurves. Alle variabelen met een P-waarde $\leq 0,15$ in de univariabele analyse plus drie vooraf vastgestelde variabelen (type behandeling, functionele status (vastgelegd als *Eastern Cooperative Oncology Group performance status* [ECOG PS] en antibiotica-gebruik) zijn via *backward*-eliminatie verwerkt tot een finaal model. Vervolgens is bekeken of er sprake is van effectmodificatie. Met andere woorden: of de associatie tussen een microbiom-beïnvloedend geneesmiddel en uitkomsten afhankelijk is van type behandeling (immunotherapie of chemotherapie).

TABEL 1 KARAKTERISTIEKEN VAN STADIUM IV NSCLC PATIËNTEN BEHANDELD MET IMMUNOTHERAPIE VS. CHEMOTHERAPIE

	immunotherapie (n = 221)	chemotherapie (n = 221)	P-waarde
leeftijd	64,0 ± 9,0	64,1 ± 8,9	0,83
geslacht	131 (59,2%)	131 (59,2%)	1,0
BMI	5,0 ± 6,3	25,0 ± 4,1	0,82
lijn van de behandeling			1,0
• 1	84 (38%)	84 (38%)	
• 2	120 (54,3%)	120 (54,3%)	
• 3	17 (7,7%)	17 (7,7%)	
ECOG PS			< 0,01
• 0	70 (31,7%)	104 (47,1%)	
• 1	138 (62,4%)	88 (39,8%)	
• 2	10 (4,5%)	19 (8,6%)	
• ≤ 3	2 (0,9%)	4 (1,8%)	
• onbekend	1 (0,5%)	6 (2,7%)	
immunotherapie			
• nivolumab	119 (53,8%)		
• pembrolizumab	93 (42,1%)		
• atezolizumab	7 (3%)		
chemotherapie			
• cisplatine/pemetrexed		14 (6,3%)	
• cisplatine/gemcitabine		5 (2,3%)	
• carboplatine/pemetrexed		47 (21,3%)	
• carboplatine/gemcitabine		17 (7,7%)	
• carboplatine/paclitaxel/bevacizumab		21 (9,5%)	
• pemetrexed monotherapie		46 (20,8%)	
• docetaxel monotherapie		58 (26,2%)	
• overig		3 (1,4%)	
histologie			< 0,01
• adenocarcinoom	176 (79,6%)	132 (59,7%)	
• plaveiselcel	24 (10,9%)	40 (18,1%)	
• grootcellig carcinoom	10 (4,5%)	17 (7,7%)	
• overig	12 (5,4%)	33 (14,9%)	
PD-L1			
• < 1%	4 (15,4%)		
• 1-50%	28 (12,7%)		
• > 50%	100 (45,2%)		
• onbekend	60 (27,1%)		
doelwitmutatie			0,58
• EGFR	5 (2,3%)	6 (2,7%)	
• ALK	0	1	
• overig	5 (2,3%)	0	
hersensmetastasen (ja)	49 (22,2%)	43 (19,5%)	0,48

NSCLC: niet-kleincellig longcarcinoom, BMI: *body mass index*, ECOG PS: *Eastern Cooperative Group performance status*, PD-L1: geprogrammeerde celdood-ligand-1, EGFR: epidermale groeifactorreceptor, ALK: anaplastisch lymfoom kinase

RESULTATEN

In totaal zijn er 442 stadium IV NSCLC-patiënten geïncludeerd in deze studie. De patiëntkarakteristieken worden weergegeven in tabel 1. Patiënten in de immunotherapiegroep hadden in vergelijking met de chemotherapiegroep vaker een ECOG PS van 1 (62,5% vs. 39,8%) en minder vaak een plaveiselcelcarcinoom (10,9% vs. 18,9%). Tabel 2 geeft een overzicht van de in gebruik zijnde comedicaatie rondom de start van de systemische behandeling.

ALGEMENE OVERLEVING (OS)

Uit het multivariabele model (tabel 3) blijkt dat het gebruik van antibiotica en opiaten significant geassocieerd is met een kortere overleving in de totale populatie, met een aHR van 1,39 (95%-betrouwbaarheidsinterval [95%-BI] = 1,06-1,81) voor antibioticagebruik en een aHR van 1,33 (95%-BI = 1,07-1,66) voor opiaatgebruik.

Het negatieve effect van antibioticagebruik op de overleving wordt gezien in zowel de chemotherapiegroep (aHR 1,46; 95%-BI = 1,04-2,05; P = 0,03) als in de immunotherapiegroep (aHR 1,20; 95%-BI = 0,79-1,85; P = 0,39). Deze bevinding wordt bevestigd met een niet-significante interactieterm tussen het gebruik van antibiotica en het type behandeling (P = 0,50). In figuur 1 worden

per behandelijn de Kaplan-Meiercurves weergegeven voor de chemotherapie- en immunotherapiegroep wel en niet behandeld met antibiotica.

De associatie tussen opiaatgebruik en kortere overleving wordt ook gezien in beide groepen, met in de chemotherapie groep een aHR van 1,24 (95%-BI = 1,01-2,06; P = 0,04) en in de immunotherapie groep een aHR van 1,44 (95%-BI = 0,94-1,63; P = 0,13). De interactieterm tussen het gebruik van opiaten en het type behandeling is ook niet-significant (P = 0,50).

PROGRESSIEVRIJE OVERLEVING (PFS)

In het multivariabele model is alleen het gebruik van antibiotica significant geassocieerd met slechtere PFS uitkomsten (aHR = 1,44; 95%-BI = 1,10-1,87), zie tabel 4. Het risico op progressie was groter in de chemotherapie groep dan in de immunotherapie groep, aHR 1,7 (95%-BI = 1,21-2,40; P < 0,01) en aHR 1,04 (95%-BI = 0,68-1,58; P = 0,86) respectievelijk. De interactieterm tussen het gebruik van antibiotica en het type behandeling was niet significant (P = 0,07).

BESCHOUWING

In deze studie is het gebruik van antibiotica en opiaten rondom de start van systeemtherapie bij uitgezaaide

TABEL 2 MICROBIOOM-BEÏNVLOEDENDE COMEDICATIE BIJ PATIËNTEN BEHANDELD MET IMMUNOTHERAPIE VS. CHEMOTHERAPIE

	immunotherapie (n = 221)	chemotherapie (n = 221)	P-waarde
antibiotica	35 (15,8%)	43 (19,5%)	0,32
antidiabetica	5 (2,3%)	7 (3,2%)	0,56
metformine	8 (3,6%)	21 (9,5%)	0,12
PPI	96 (43,4%)	101 (45,7%)	0,63
opiaat	61 (27,6%)	83 (37,6%)	0,02

PPI: protonpompremer

TABEL 3 UNIVARIABEL EN MULTIVARIABEL MODEL VOOR OVERLEVING (OS)

overleving in de totale populatie (n = 442)

	univariabel model			multivariabel model		
	HR	95%-BI	P-waarde	HR	95%-BI	P-waarde
type behandeling immunotherapie (vs. chemotherapie)	0,45	0,36-0,56	< 0,01	0,46	0,37-0,58	< 0,01
histologie plaveiselcel (vs. geen-plaveiselcel)	1,38	1,04-1,84	0,03	1,33	1,00-1,79	0,05
ECOG PS \geq 2 (vs. 0-1)	1,40	0,97-2,01	0,07	1,19	0,82-1,73	0,29
geslacht vrouw (vs. man)	0,97	0,78-1,19	0,75			
leeftijd \geq 75 jaar (vs. < 75 jaar)	0,80	0,55-1,16	0,24			
BMI \geq 25 (vs. < 25)	0,99	0,76-1,28	0,92			
hersensmetastasen ja (vs. nee)	1,08	0,84-1,39	0,53			
lijn van de behandeling \geq 2 (vs. 1)	1,45	1,17-1,80	< 0,01	1,44	1,16-1,78	< 0,01
antibioticagebruik ja (vs. nee)	1,32	1,01-1,71	0,04	1,39	1,06-1,81	0,02
antidiabeticagebruik ja (vs. nee)	1,57	0,86-2,87	0,14	1,37	0,74-2,52	0,32
metforminegebruik ja (vs. nee)	1,33	0,89-1,98	0,17			
PPI-gebruik ja (vs. nee)	1,16	0,94-1,42	0,17			
opiatgebruik ja (vs. nee)	1,48	1,19-1,84	< 0,01	1,33	1,07-1,66	0,01

HR: hazard ratio, 95%-BI: 95%-betrouwbaarheidsinterval, ECOG PS: Eastern Cooperative Group performance status, BMI: body mass index, PPI: protonpompremmer

longkanker geassocieerd met slechtere overlevingsuitkomsten. De negatieve associaties werden gelijkend geobserveerd met zowel chemotherapie als immunotherapie. Dit betekent dat het aannemelijker is dat de slechtere uitkomsten het gevolg zijn van de toestand van de patiënt dan dat er sprake is van medicatiegerelateerde verstoringen van het microbiom.

Lurienne e.a. onderzocht in een meta-analyse de invloed van antibiotica op de effectiviteit van immunotherapie [10]. De auteurs vonden een *pooled*-hazard ratio voor OS

van 1,69 (95%-BI = 1,25-2,29) voor patiënten die rondom de start van de immunotherapie ook antibiotica gebruikten. In onze studie vinden wij een *hazard ratio* van 1,20. Deze waarde is in dezelfde orde van grootte als de uitkomsten van de meta-analyse. Uit onze studie blijkt echter dat de associatie met antibiotica ook aanwezig is in de populatie die wordt behandeld met chemotherapie. Onder de aanname dat er geen relatie is tussen het microbiom en de effectiviteit van chemotherapie, is dit een aanwijzing dat *confounding by indication* een

mogelijk versturende factor is geweest in de eerder verschenen publicaties.

Onze bevindingen met betrekking tot het gebruik van opiaten komen goed overeen met de meta-analyse van Zheng e.a. waarin het gebruik van opiaten is geassocieerd met slechtere overlevingsuitkomsten in patiënten met kanker [11]. Andere studies hebben ook laten zien dat patiënten met kanker die opiaten gebruiken eerder overlijden aan de opiaatgerelateerde neveneffecten, zoals ademhalingsdepressie of delier [12]. Dit zijn effecten onafhankelijk van type systeemtherapie, zoals door onze studie ook gezien.

Het belangrijkste sterke punt van onze studie is de unieke opzet met historisch gematchte controles waardoor wij de mogelijke aanwezigheid van bias door *confounding by indication* beter konden onderzoeken. Een ander positief aspect van deze studie is dat we naast de invloed van antibiotica ook andere microbiom-beïnvloedende

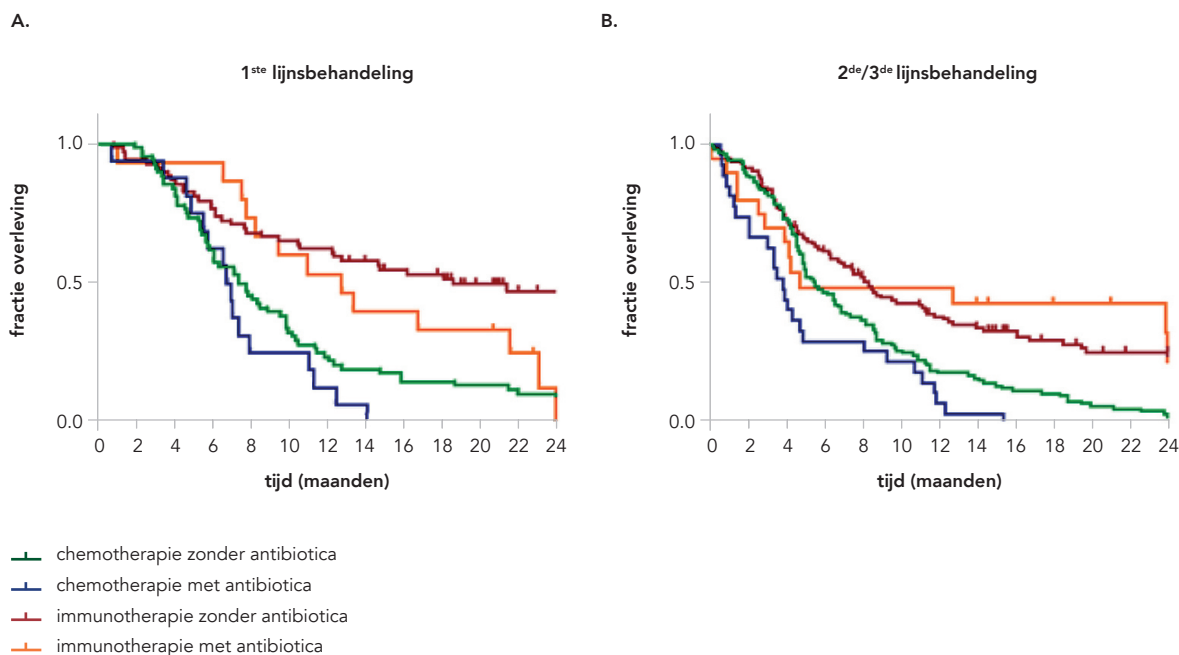
geneesmiddelen hebben meegenomen in de analyses.

Aan de andere kant heeft onze studie ook een aantal beperkingen. Een beperking is dat het corticosteroïdegebruik niet is meegenomen. Er zijn ook studies die het gebruik van corticosteroïden relateren aan een verminderde effectiviteit van immunotherapie, en het gebruik van corticosteroïden zou mogelijk kunnen samenhangen met het gebruik van de onderzochte microbiom-beïnvloedende geneesmiddelen. Hiernaast heeft onze studie te maken met alle beperkingen die horen bij een retrospectieve studie, waarbij informatiebias (zoals mogelijk niet volledig geregistreerde comedatie in het EPD) de belangrijkste beperking is.

CONCLUSIE

Samenvattend heeft deze studie bevestigd dat er een associatie is tussen het gebruik van antibiotica en opia-

FIGUUR 1 KAPLAN-MEIERCURVES VOOR DE OVERLEVING IN DE IMMUNOTHERAPIE- EN CHEMOTHERAPIEGROEP MET EN ZONDER ANTIBIOTICAGEBRUIK, GESTRATIFICEERD VOOR DE 1STE LIJNS-BEHANDELING (A) EN 2DE/3DE LIJNSBEHANDELING (B)



TABEL 4 UNIVARIABEL EN MULTIVARIABEL MODEL VOOR PROGRESSIEVRIJE OVERLEVING (PFS)

progressievrije overleving in de totale populatie (n = 442)

	univariabel model			multivariabel model		
	HR	95%-BI	P-waarde	HR	95%-BI	P-waarde
type behandeling immunotherapie (vs. chemotherapie)	0,50	0,40-0,61	< 0,01	0,47	0,38-0,58	< 0,01
histologie plaveiselcel (vs. geen-plaveiselcel)	1,20	0,90-1,60	0,20			
ECOG PS \geq 2 (vs. < 2)	1,38	0,96-1,98	0,08	1,20	0,83-1,74	0,32
geslacht vrouw (vs. man)	0,99	0,80-1,21	0,89			
leeftijd \geq 75 jaar (vs. < 75 jaar)	0,85	0,59-1,22	0,38			
BMI \geq 25 (vs. < 25)	1,00	0,77-1,28	0,98			
hersensmetastasen Ja (vs. nee)	1,06	0,83-1,36	0,62			
lijn van de behandeling \geq 2 (vs. 1)	1,51	1,22-1,87	0,00	1,58	1,28-1,96	< 0,01
antibioticagebruik ja (vs. nee)	1,23	0,95-1,60	0,12	1,44	1,10-1,87	0,01
antidiabeticagebruik ja (vs. nee)	1,30	0,71-2,37	0,39			
metforminegebruik ja (vs. nee)	1,35	0,92-1,99	0,12	1,21	0,82-1,81	0,34
PPI-gebruik ja (vs. nee)	1,20	0,98-1,47	0,07	1,09	0,89-1,34	0,41
opiatgebruik ja (vs. nee)	1,36	1,10-1,68	0,01	1,14	0,91-1,41	0,25

HR: hazard ratio, 95%-BI: 95%-betrouwbaarheidsinterval, ECOG PS: Eastern Cooperative Group performance status, BMI: body mass index, PPI: protonpompremmer

ten en verminderde overleving met systeemtherapie in patiënten met stadium IV NSCLC. Dat de associatie niet verschilt tussen chemotherapie en immunotherapie maakt het aannemelijker dat de slechtere uitkomsten het gevolg zijn van de toestand van de patiënt dan dat

er sprake is van medicatiegerelateerde verstoringen van het microbioom. ■

Zie voor literatuurreferenties: NPFO.nl.