

Het effect van maagzuurremmende geneesmiddelen op de behandeluitkomst met abirateronacetaat in patiënten met gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker

C. Bethlehem^{ab*}, G.E. Benoist^b, A. Colbers^b,
D.M. Burger^b en N.P. van Erp^b

^a Afdeling klinische farmacie, Rijnstate Ziekenhuis, Arnhem.

^b Afdeling apotheek, Radboudumc, Nijmegen.

* Correspondentie: cbethlehem@gmail.com.

Geen belangenverstrengeling gemeld.

Gebaseerd op het registratieonderzoek van C. Bethlehem.

Citeer als: Bethlehem C, Benoist GE, Colbers A, Burger DM, van Erp NP. Het effect van maagzuurremmende geneesmiddelen op de behandeluitkomst met abirateronacetaat in patiënten met gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker. Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek. 2018;3:a1673.

Kernpunten

- Op alle klinische eindpunten, waaronder PSA-progressie en progressievrije overleving, is er geen verschil gevonden tussen patiënten die abirateronacetaat gebruiken met of zonder maagzuurremmer.
- Er is op dit moment geen onderbouwing om patiënten die abirateronacetaat gebruiken de behandeling met maagzuurremmers te onthouden.
- Mogelijk wordt het effect van een maagzuurremmer overschaduwed door een groter effect op de absorptie van abirateronacetaat door bijvoorbeeld voedsel.

Inleiding

Abirateronacetaat (Zytiga) is een anti-androgeen dat gebruikt wordt voor de behandeling van gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker (mCRPC). Het is, in combinatie met predniso(lo)n, geregistreerd voor chemotherapie-naïeve patiënten (pre-chemotherapie) alsook in patiënten die progressie hebben vertoond na behandeling met docetaxel (post-chemotherapie) [1, 2]. Abirateronacetaat wordt gehydrolyseerd tot abirateron. Abirateron remt de vorming van dihydrotestosteron, het substraat van de androgeenreceptor, door specifieke remming van 17 α -hydroxylase/C17,20-lyase (CYP17), waardoor de tumorgroei wordt geremd [3]. De biologische

ABSTRACT

The effect of acid reducing agents on treatment outcome with abiraterone acetate in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer

BACKGROUND

Abiraterone acetate is registered for pre- and postchemotherapy treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). Abiraterone acetate shows poor bioavailability and the solubility rapidly declines at pH > 1. Acid reducing agents (ARA's), e.g. proton pump inhibitors, H₂ antagonists, or antacids, may affect abiraterone uptake due to the poor solubility of abiraterone acetate at pH exceeding 1. The exposure to abiraterone is critical since a relation between abiraterone exposure, PSA decrease and overall survival was shown in patients treated with this drug.

OBJECTIVE

To investigate whether acid reducing agents have an effect on the efficacy of abiraterone acetate in patients with mCRPC.

DESIGN AND METHODS

In this retrospective database study, mCRPC-patients who started treatment with abiraterone acetate in the Radboudumc, Nijmegen from September 2011 till May 2016 were identified. Data e.g. use of abiraterone, co-medication, use of acid reducing agents, and PSA were collected. PSA progression, progression-free survival, time to nadir PSA, PSA in week 12, and reaching 50 percent decrease in PSA are compared in patients pre- and postchemotherapy with or without acid reducing agents during therapy with abiraterone acetate.

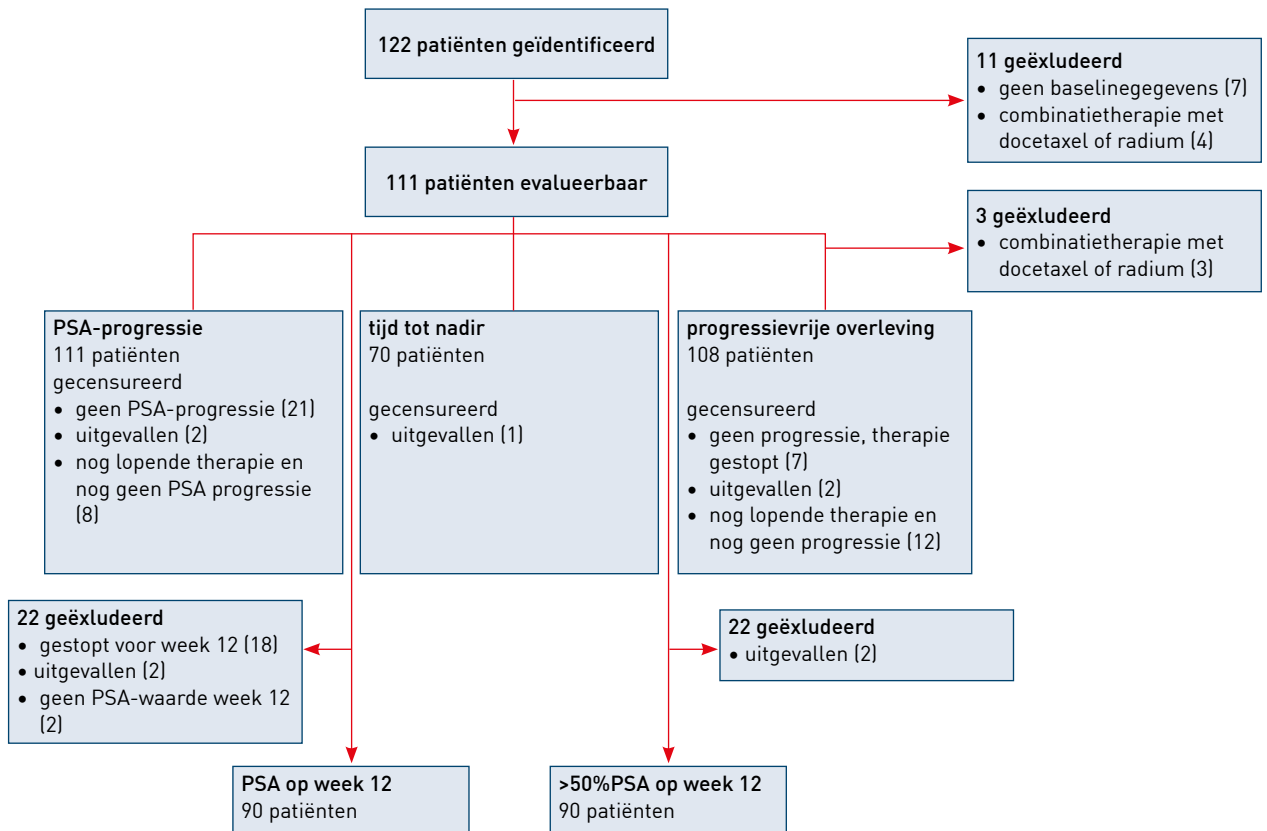
RESULTS

No difference in outcome is shown for PSA progression in patients in time with or without ARA's prechemotherapy (9.0 versus 8.5 months; *hazard ratio* [HR] 0.9, 95% confidence interval [95%-CI] 0.6-1.6) and postchemotherapy (8.2 versus 8.0; HR 1.3, 95%-CI 0.5-3.3). Progression-free survival, time to nadir PSA, PSA in week 12, and reaching 50 percent decrease in PSA did not show statistically significant differences.

CONCLUSION

The use of acid reducing agents is not associated with a decreased effect of abiraterone acetate in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer.

Figuur 1 Stroomdiagram studieverloop



PSA: prostaatspecifiek antigeen.

beschikbaarheid van abirateronacetaat wordt geschat op maximaal 50% [4]. Dit wordt mogelijk verklaard door een lage permeabiliteit en een slechte oplosbaarheid bij een pH > 1 [5]. Maagzuurremmende geneesmiddelen verhogen de pH van de maag en kunnen derhalve leiden tot verminderde opname van abirateronacetaat waardoor een lagere systemische blootstelling wordt bereikt en daardoor mogelijk minder effectiviteit.

In dit onderzoek wordt gekeken of het gelijktijdig gebruiken van maagzuurremmers invloed heeft op de effectiviteit van de behandeling met abirateronacetaat in mCRPC-patiënten.

Methoden

Voor dit retrospectieve cohortonderzoek zijn alle patiënten die met abirateronacetaat zijn gestart in het Radboudumc te Nijmegen geïdentificeerd (september 2011 – mei 2016). Patiënten zijn geselecteerd middels de aflevergegevens uit het apotheekinformatiesysteem van de Radboud Apotheek (MIRA). In MIRA zijn, na toestemming van de patiënt, ook medicatiegegevens opgenomen via het Landelijk Schakelpunt (LSP) en/of mondeling verstrekt door de patiënt zelf. MIRA is gebruikt voor de verzameling van alle medi-

catiegegevens inclusief het gebruik van maagzuurremmers. Aanvullend is het ziekenhuisinformatiesysteem (Epic) gebruikt voor de verzameling van patiëntkarakteristieken, laboratoriumuitslagen (prostaatspecifiek antigeen [PSA], lactaatdehydrogenase [LDH], alkalische fosfatase [AF]), informatie over het ziekteverloop en aanvullende gegevens zoals bijwerkingen, stopdatum abirateronacetaat en reden van staken therapie. De data zijn overgenomen in een gevalideerde database (Castor EDC).

Het primaire eindpunt van dit onderzoek is het verschil in tijd tot het optreden van PSA-progressie bij abirateron-gebruikers met en zonder maagzuurremmers. De secundaire eindpunten zijn de verschillen in:

- progressievrije overleving (PFS);
- de tijd tot het bereiken van de laagste PSA-waarde (nadir) vanaf de start met abirateronacetaattherapie;
- gemiddelde PSA-waarde 12 weken na start behandeling;
- het wel of niet bereiken van 50% afname in PSA na start met abirateronacetaattherapie.

Voor alle eindpunten werden patiënten vergeleken die wel of geen maagzuurremmers gebruikten ten tijde van abirateronacetaatgebruik. Een patiënt werd geclassificeerd als gebruiker van maagzuurremmers als geneesmiddelen

Tabel 1 Patiëntkarakteristieken

Patiëntkarakteristieken	N	Geen maagzuurremmers mediaan (spreiding)		Maagzuurremmers mediaan (spreiding)	
Aantal patiënten totaal	111				
• geen maagzuurremmers	49				
• maagzuurremmers	62				
Aantal patiënten pre-chemotherapie	77				
• geen maagzuurremmers	40				
• maagzuurremmers	37				
Aantal patiënten post-chemotherapie	34				
• geen maagzuurremmers	9				
• maagzuurremmers	25				
Leeftijd*					
• pre-chemotherapie	77	68	[53-79]	75	[49-92]
• post-chemotherapie	34	69	[52-78]	72	[50-80]
Prostaatspecifiek antigeen (mg/L)*					
• pre-chemotherapie	77	96,2	[6,6-687]	71	[0,9-1400]
• post-chemotherapie	34	127	[1,6-260]	148	[11-2297]
Gleason Score*					
• pre-chemotherapie	57	7,5	[5-10]	9	[5-10]
• post-chemotherapie	21	8,5	[7-9]	9	[6-9]
• geen gegevens	33				
Lactaatdehydrogenase (U/L)*					
• pre-chemotherapie	66	212	[161-948]	191	[148-389]
• post-chemotherapie	32	210	[169-446]	221	[156-571]
• geen gegevens	13				
Alkalische fosfatase (U/L)*					
• pre-chemotherapie	67	109,5	[57-621]	105	[30-658]
• post-chemotherapie	32	88	[54-295]	127	[43-574]
• geen gegevens	12				

* Bij start van de behandeling met abirateronacetaat.

De *Gleason Score* is een maat voor de ernst van de weefselveranderingen van de prostaattumor.

uit ATC-klasse A02 ten minste twee weken gelijktijdig met abirateronacetaat werden gebruikt.

PSA-progressie werd in dit onderzoek gedefinieerd conform de definitie van de Prostate Cancer Working Group 2 (PCWG2): een toename van de PSA-waarde met ten minste 25% en absoluut gezien een toename van ten minste 2 mg/L, ten opzichte van nadir. Deze PSA-toename moest worden bevestigd door een tweede meting, ten minste drie weken na de eerste [6]. Progressievrije overleving werd gedefinieerd als tijd tot radiologisch vastgestelde ziekteprogressie of klinische progressie vastgesteld door de behandelaar.

De statistische analyses gebruikt voor de vergelijking van PSA-progressie, tijd tot bereiken van de PSA-nadir en PFS tussen de groep die wel of geen maagzuurremmers gebruikten, bestond uit een Kaplan-Meieranalyse, logrank-toets en Cox-regressieanalyse. Verschil in PSA-waarde op 12 weken werd onderzocht met een Mann-Whitneytoets. Verschil in het wel of niet bereiken van 50% afname van PSA tussen beide groepen werd geanalyseerd met een chi-kwadraattoets. Bij alle analyses werd er onderscheid gemaakt tussen patiënten die abirateronacetaat in de pre- of post-chemotherapeutische setting ontvingen in verband met het verschil in winst in progressievrije overleving [1, 2].

Tabel 2 Resultaten analyse

	Geen maagzuurremmers	Maagzuurremmers	HR (95%-BI)	P
Mediane tijd tot PSA-progressie (maanden)				
• pre-chemotherapie	8,5	9,0	0,946 [0,559-1,599]	0,835
• post-chemotherapie	8,0	8,2	1,293 [0,507-3,299]	0,589
Mediane PFS (maanden)				
• pre-chemotherapie	11,1	8,7	1,077 [0,651-1,782]	0,773
• post-chemotherapie	9,3	8,7	1,257 [0,501-3,155]	0,626
Mediane tijd tot nadir (maanden)				
• pre-chemotherapie	5,0	5,2	1,098 [0,608-1,982]	0,755
• post-chemotherapie	4,6	3,2	1,735 [0,669-4,497]	0,248
PSA-waarde week 12 (percentage ten opzichte van baseline)				
• pre-chemotherapie	116,6	72,7		0,380
• post-chemotherapie	73,3	95,5		0,553
> 50% afname PSA				
• pre-chemotherapie				0,955
• post-chemotherapie				0,176

HR: *hazard ratio*, 95%-BI: 95%-betrouwbaarheidsinterval, PSA: prostaatspecifiek antigeen, PFS: progressievrije overleving.

Statistische testen werden uitgevoerd met SPSS, versie 22.0. Dit onderzoek is voor de start voorgelegd aan de Commissie Mensgebonden Onderzoek van het Radboud-umc. Zij hebben een verklaring van geen bezwaar afgegeven.

Resultaten

In totaal zijn er 122 patiënten geïdentificeerd die behandeld werden met abirateronacetaat. Uiteindelijk konden 111 patiënten meegenomen worden in de analyse (figuur 1). 62 Patiënten (56%) gebruikten maagzuurremmers; 77 patiënten (69%) werden behandeld in de pre-chemotherapeutische setting. Patiëntkarakteristieken zijn opgenomen in tabel 1.

Voor dit primaire eindpunt bleek dat 80 (72%) van de 111 evalueerbare patiënten PSA-progressie ontwikkelden, 56 in de groep pre-chemotherapie en 24 in de groep post-chemotherapie. De overige 31 patiënten werden gecensureerd meegenomen in de analyse (figuur 1). Uit de analyse komt naar voren dat er geen verschil in tijd tot PSA-progressie kon worden vastgesteld tussen patiënten met en zonder maagzuurremmers. De tijd tot PSA-progressie pre-chemotherapie was respectievelijk 9,0 versus 8,5 maanden (hazard ratio [HR] 0,9, 95%-betrouwbaarheidsinterval [95%-BI] 0,6-1,6; tabel 2) en post-chemotherapie 8,2 versus 8,0 maanden (HR 1,3, 95%-BI 0,5-3,3; tabel 2). De bijbehorende Kaplan-Meiercurves zijn opgenomen in figuur 2 en 3.

In totaal ontwikkelden 87 patiënten (78%) progressieve ziekte, 61 in de groep pre-chemotherapie en 26 in de groep post-chemotherapie. Er werden 3 patiënten geëxcludeerd en 21 patiënten gecensureerd opgenomen in de analyse (figuur 1). Er werd geen verschil vastgesteld in progressievrije overleving tussen patiënten die wel of geen maagzuurremmers gebruikten (tabel 2).

Van de 111 patiënten bereikten 69 patiënten (63%) een PSA-nadir, 47 pre-chemotherapie en 22 post-chemotherapie, 1 patiënt was uitgevallen (figuur 1). Er werd geen verschil aangetoond in de tijd tot het bereiken van het PSA-nadir tussen de patiënten die naast abirateronacetaat wel of geen maagzuurremmer gebruikten (tabel 2).

Van de 111 patiënten werden in totaal 90 patiënten > 12 weken behandeld met abirateronacetaat (figuur 1). Er is geen verschil aangetoond tussen de PSA-waarden van patiënten die wel of geen maagzuurremmer gebruikten (tabel 2).

Een afname in PSA van ten minste 50% ten opzichte van de aanvang werd door 52 van de 111 patiënten bereikt, 2 patiënten waren uitgevallen (figuur 1). Er werd geen verschil tussen beide groepen aangetoond in aantal patiënten die 50% PSA-afname lieten zien (tabel 2).

Beschouwing en conclusie

In het huidige onderzoek werd geen verschil waargenomen in behandeluitkomsten tussen de patiënten die naast

abirateronacetaat wel of geen maagzuurremmers gebruiken. Dit is het eerste retrospectieve cohortonderzoek waarin is onderzocht of het gebruik van maagzuurremmers tijdens een behandeling met abirateronacetaat van invloed is op de behandeluitkomsten bij patiënten met mCRPC.

Een verklaring voor het niet aantonen van een effect van maagzuurremmers zou kunnen zijn dat andere factoren meer van invloed zijn op de opname dan de pH van de maag. Van voedsel is bijvoorbeeld bekend dat het de absorptie van abirateronacetaat vergroot en mogelijk overschaduwde dit het effect van maagzuurremmers [3]. In ons onderzoek hadden wij geen spiegelmeting van abirateron opgenomen. Een prospectieve farmacokinetische studie kan worden overwogen om de uitkomsten van dit onderzoek te bevestigen.

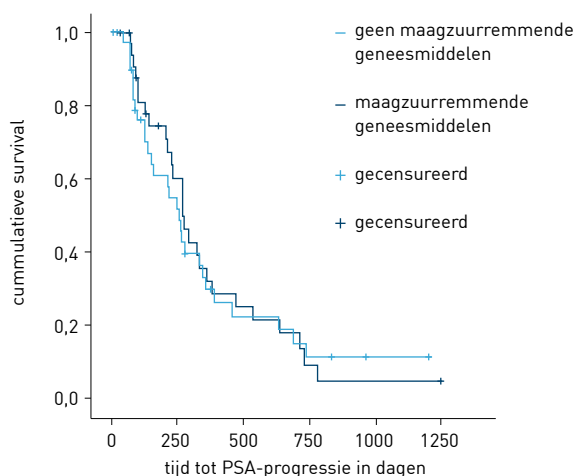
Inherent aan retrospectief onderzoek is dat niet alle data beschikbaar waren. Het gebruik van maagzuurremmers is bijvoorbeeld moeilijk volledig in kaart te brengen. Enerzijds kan er sprake zijn van onderrapportage, maagzuurremmers zijn ook zonder recept verkrijgbaar, waardoor het gebruik hiervan niet bij een arts of apotheker geregistreerd hoeft te zijn. Daarnaast is informatie over het gebruik van maagzuurremmers mede uit het medicatiedossier verkregen dat enkel na toestemming van de patiënt via het LSP ook gegevens uit de thuisapotheek kan weergeven. Tot slot is er gekeken naar aflevergegevens en zullen er dus mogelijk patiënten zijn die wel maagzuurremmers afgeleverd hebben gekregen terwijl zij deze geneesmiddelen niet hebben ingenomen. Een onvolledige database kan tot gevolg hebben dat er een effect is van maagzuurremmers dat nu niet is waargenomen.

Het vaststellen van progressie vanuit het dossier van de patiënt is een mogelijke andere bron van onzekerheid. Het primaire eindpunt PSA-progressie is gedefinieerd conform de PCWG2 die na een eerste verhoging een bevestiging vereist na minimaal drie weken. Bij klinische progressie wordt echter veelal de therapie gestaakt bij een eerste verhoogde PSA-waarde. Daarnaast zijn er, ook in geval van vastgestelde PSA-progressie, patiënten die nog worden doorbehandeld met abirateronacetaat omdat er klinisch nog geen verslechtering optreedt. Inmiddels is er een nieuwe versie aanbevelingen van de werkgroep beschikbaar (PCWG3) waarin een nieuwe definitie is opgenomen, *time to no longer clinically benefitting*, waardoor je ook deze patiënten zou kunnen scoren [6]. Deze nieuwe versie was echter nog niet beschikbaar ten tijde van de data-inclusie van dit onderzoek. Het primaire eindpunt PSA-progressie en het secundaire eindpunt progressievrije overleving lijken in veel opzichten op elkaar maar kunnen in de praktijk dus verschillend zijn.

Voor de analyse moest het totale cohort geselecteerde patiënten opgedeeld worden in groepen die voor en na de chemotherapie werden behandeld waardoor de groepen relatief klein zijn en de studie moet worden beschouwd als hypothesegenererend.

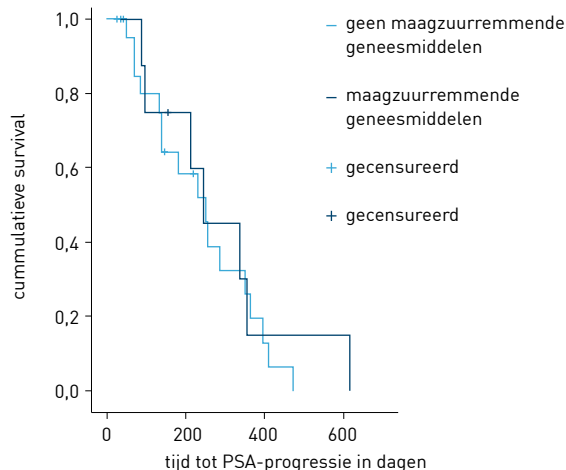
De uitkomsten van dit retrospectieve onderzoek tonen geen effect van maagzuurremmers op de behandeluitkomsten met abirateronacetaat aan. Voor de klinische praktijk betekent dit dat er nu geen aanwijzingen zijn om patiënten met een indicatie voor een maagzuurremmend geneesmiddel het gebruik hiervan te ontraden tijdens hun behandeling met abirateronacetaat. ■

Figuur 2 Kaplan-Meiercurve PSA-progressie pre-chemotherapie



PSA: prostaatspecifiek antigeen.

Figuur 3 Kaplan-Meiercurve PSA-progressie post-chemotherapie



PSA: prostaatspecifiek antigeen.

Literatuur

1. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer [COU-AA-302]: final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2015;16(2):152-60.
2. Fizazi K, Scher HI, Molina A, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2012 Oct;13(10):983-92.
3. European public assessment report Zytiga (abiraterone acetate) [internet]. European Medicines Agency; 29 januari 2016. Beschikbaar op: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002321/WC500112858.pdf [geraadpleegd: februari 2016].
4. Benoist GE, Hendriks RJ, Mulders PF, et al. Pharmacokinetic aspects of the two novel oral drugs used for metastatic castration-resistant prostate cancer: abiraterone acetate and enzalutamide. *Clin Pharmacokinet.* 2016 Nov;55(11):1369-1380.
5. Clinical pharmacology and biopharmaceutics review(s): Zytiga (abiraterone acetate). US Food and Drug Administration; 20 december 2010. Beschikbaar op: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/202379Orig1s000ClinPharmR.pdf [geraadpleegd: februari 2016].
6. Scher HI, Morris MJ, Stadler WM, et al. Trial design and objectives for castration-resistant prostate cancer: updated recommendations from the prostate cancer clinical trials working group 3. *J Clin Oncol.* 2016 Apr 20;34(12):1402-18.
7. Carton E, Noe G, Huillard O, et al. Relation between plasma trough concentration of abiraterone and prostate-specific antigen response in metastatic castration-resistant prostate cancer patients. *Eur J Cancer.* 2017 Feb;72:54-61.