

5FU-precursor capecitabine bij het gemetastaseerde colorectaal carcinoom

Capecitabine is een oraal middel dat mogelijk een gunstige invloed heeft op de kwaliteit van leven.

Onderzoeksresultaten wijzen uit dat het wat betreft de overleving gelijkwaardig lijkt aan het standaard 5FU/leucovorin (Mayo Clinics)-schema.

Ditmaal slechts de beoordeling van één nieuw middel: de 5FU-precursor capecitabine (Xeloda), ter palliatieve behandeling van het colorectaal carcinoom. Het betreft een middel dat oraal wordt toegepast en daardoor als een aanwinst kan worden beschouwd. Zoals u in de beoordeling hieronder kunt lezen, lijkt dit een verbreding van het therapeutische arsenaal door het grotere gebruiksgemak ten opzichte van het MAYO-regiem, hoewel er wel enige zorg kan bestaan aangaande de *patient compliance*. Een zekere mate van controle op het gebruik, bijvoorbeeld door het laten meenemen van de lege verpakking, is vooral bij oudere patiënten raadzaam.

Wat betreft de beoordeling van trastuzumab (Herceptin) zijn er enkele nieuwe ontwikkelingen. De European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) maakt in een mailing bekend dat de halfwaardetijd van trastuzumab aanzienlijk langer is dan aanvankelijk werd gedacht, namelijk ongeveer 25 dagen in plaats van 5-6 dagen (zie www.eudra.org/emea.html). Dit heeft tot gevolg dat trastuzumab nog tot 18 weken (range 15-22 weken) na staken in de circulatie aanwezig kan zijn. Omdat er een verhoogde kans op cardiotoxiciteit kan bestaan, wordt aangeraden om nog tot 22 weken nadien het toepassen van anthracyclines te vermijden, en om de cardiale functie daarbij nauwgezet te controleren. Tot dusver heeft dit nog niet geleid tot een aanpassing van het wekelijks toedieningsschema, behalve bij toepassing in de adjuvante onderzoekssetting,

waar al wel een driewekelijks regiem wordt gebruikt.

Ten slotte moet worden vermeld dat de samenstelling van de commissie BOM is gewijzigd. Prof. dr. D.J.Th. Wagener heeft zijn klinische taken neergelegd en wordt opgevolgd door collega Vivianne Tjan-Heijnen, eveneens werkzaam in het UMC St. Radboud in Nijmegen. Wij willen langs deze weg professor Wagener nogmaals hartelijk danken voor al zijn inspanningen voor onze commissie en heten collega Tjan-Heijnen van harte welkom in ons midden.

De commissie BOM,

A. van Bochove, Ziekenhuis De Heel in Zaandam

Dr. F.L.G. Erdkamp, Maasland Ziekenhuis in Sittard

Mevrouw dr. R. Otter, Integraal Kankercentrum Noord-Nederland in Groningen

Dr. C.J. Rodenburg, Eemland Ziekenhuis in Amersfoort

Dr. J.H. Schornagel, Nederlands Kanker Instituut/Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis in Amsterdam

Mevrouw dr. V.C.G. Tjan-Heijnen, UMC St. Radboud in Nijmegen

Prof. dr. J. Wagstaff, Academisch Ziekenhuis Maastricht

Dr. P.H.B. Willemse, Academisch Ziekenhuis Groningen (voorzitter)

Dr. R. de Wit, AZR/Daniel den Hoed Kliniek in Rotterdam

Dr. B.A. Zonnenberg, UMC Utrecht (secretaris)

Capecitabine

Indicatiegebied: eerstelijns chemotherapie bij het gemetastaseerde colorectaal carcinoom

Capecitabine (Xeloda) wordt als tablet (500 en 125 mg) voorgeschreven tweemaal daags 1225 mg/m² gedurende 14 dagen, gevolgd door 1 week rust. Dit lijkt ten opzichte van het standaard Mayo Clinics-schema patiëntvriendelijker (2).

Er is momenteel een aantal nieuwe ontwikkelingen wat betreft de chemotherapie bij het gemetastaseerde colorectaal carcinoom. De resultaten van de fase III-studie van Hoff et al (1) laten zien dat capecitabine wat betreft de overleving gelijkwaardig lijkt aan het standaard 5FU/leucovorin (Mayo Clinics)-schema. De auteurs stellen echter dat de studie niet

voldoende power heeft om equivalentie aan te tonen en wachten wat dit betreft op een meta-analyse van een combinatie met de studie die parallel liep in Europa. De hogere *response rate* na orale toediening suggereert een betere kwaliteit van leven, maar gegevens daarover ontbreken helaas. De toxiciteit tussen beide armen is vergelijkbaar, de winst van een lagere frequentie van stomatitis (14 procent WHO-graad 3-4) wordt grotendeels tenietgedaan door een toename van hand-voetsyndroom (18 procent WHO-graad 3-4). Er is wel een verschil in het aantal opnames wegens bijwerkingen, 34 (11,4 procent) vs 60 (20,4 procent), maar slechts een gering verschil in dosisreductie (41 vs 49 procent) en de noodzaak tot staken van de behandeling wegens toxiciteit (9 vs 6,5 procent). Gelet op het gebruiksgemak voor de patiënt en de lagere frequentie van stomatitis zou de voorkeur mogelijk toch uitgaan naar orale therapie.

De Europese studie is nog niet gepubliceerd, maar een onderzoek naar de kosteneffectiviteit dat deel uitmaakte van de Europese studie (en waarin vergelijkbare responsdata werden vermeld) liet zien dat het gebruik van capecitabine kosteneffectief kan zijn, doordat er een grotere besparing mogelijk is op ziekenhuiskosten (3).

Een definitieve plaatsbepaling binnen de huidige chemotherapeutische mogelijkheden blijft echter moeilijk op basis van één gerandomiseerde studie. Het is daarom ook niet te verwachten dat de 5FU/Leucovorin op korte termijn geheel zal kunnen worden vervangen door capecitabine.

SAMENVATTING

Eén fase III-onderzoek laat zien dat orale behandeling met capecitabine ten aanzien van de overleving een vergelijkbare effectiviteit en een vergelijkbare toxiciteit bezit als het standaard Mayo Clinics-schema. Graad 3-4 stomatitis trad op bij 14 procent met het Mayo-regiem tegenover hand-voetsyndroom bij 18 procent met capecitabine. De hogere tumorrespons en het gebruiksgemak met een ander toxiciteitsprofiel hebben mogelijk een gunstig effect op de kwaliteit van leven. Die gegevens ontbreken echter in deze studie.

CONCLUSIE

Capecitabine biedt momenteel een alternatief voor behandeling met 5FU/LV alleen, zoals dit in de palliatieve setting toegepast wordt in het Mayo-regiem. Een definitieve plaats

voor combinaties van capecitabine met andere cytostatica of radiotherapie kan nog niet worden aangegeven.

AANVULLING

Vlak voor het verschijnen van dit nummer van *Medische Oncologie* werd het tweede (Europese) artikel over capecitabine gepubliceerd (5), vergezeld van het editorial *Oral versus intravenous fluoropyrimidines for advanced colorectal cancer: by either route, it's all the same* (4). De resultaten zijn een volledige afspiegeling van het artikel van Hoff (1).

Literatuur

- Hoff PM et al. 'Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study'. *Journal of Clinical Oncology* 2000;119:2282-2292.
- Liu G et al. 'Patient preferences for oral versus intravenous chemotherapy'. *Journal of Clinical Oncology* 1997;15:110-115.
- Twelves C et al. 'Capecitabine (Xeloda) improves medical resource use compared with 5-fluorouracil plus leucovorin in a phase III trial conducted in patients with advanced colorectal carcinoma'. *European Journal of Cancer* 2001;37(5):597-604.
- Mayer RJ. 'Oral versus intravenous fluoropyrimidines for advanced colorectal cancer: by either route, it's all the same'. *Journal of Clinical Oncology* 2001;19:4093-4096.
- Van Cutsem E et al. 'Oral Capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study'. *Journal of Clinical Oncology* 2001;19:4097-4106.

Paskwil-criteria	Goed	Hoff et al (1)	Uitkomst (verschil)
Palliatief			
- Responskans	≥ 20%	Eerdere behandeling met 5FU/LV 27,8 vs 36,3% 25,8 vs 11,6% (externe beoordeling) (p < 0,0001) 24,8 vs 15,5% (beoordeling onderzoekers) (p < 0,005)	8,5% 14,2% 9,3%
- Responsduur	≥ 6 weken	4,3 vs 4,7 mnd	-0,4 mnd
- TTP	≥ 6 weken	4,1 vs 3,1 mnd	1,0 mnd
Overleving			
- Mediaan	≥ 6 weken	12,5 vs 13,3 mnd	-0,8 mnd
- Na 1 jaar	≥ 20%	48 vs 53%	-5%
Specifieke bijwerkingen			
- Lethaal	< 5%	Mortaliteit (#) Opnames Dosisreductie Staken behandeling	3 vs 2 patiënten 11,4 vs 20,4% (p < 0,003) 41 vs 49% 9,0 vs 6,5%
- Acuut, ernstig (opname)	< 25%		
- Chronisch (beperkend)	<10%	Totaal graad 3/4 reacties Diarree Stomatitis Hand-voetsyndroom Hyperbilirubinemie	43,2 vs 40,5% 15,4 vs 13,9% 3,0 vs 14% 18 vs 0% 17,3 vs 5,4%
Impact van behandeling			
Oraal	Oraal	Oraal gedurende 2 weken eens per 3 weken vs poliklinisch 5 dagen per 4 weken	Per 12 weken: 56 dagen oraal capecitabine vs 15 dagen iv 5FU/LV
- Klinisch	≤ 5 dagen		
- Poliklinisch	≤ 3 dagen		
Kwaliteit van leven			
- PS-respons (WHO/Karnofski)	> 20% verbetering	Niet vermeld	
- Stabiele PS, TTP-PS	> 6 weken		
Level of evidence	Eén of meer fase III-studies of meta-analyse	Eén fase III-studie	
Kosten			
- Medicijn per behandeling standaardpatiënt (1,73 m ²)		Prijs per kuur capecitabine 2,5 gr x 1,73 x 14 d = omstreeks f 1.070,-	

Oraal capecitabine vs 5FU/LV in de eerstelijns bij het gemetastaseerde colorectaal carcinoom