

Nieuwe behandelopties beoordeeld van mesothelioom, milde anemie, glioblastoma multiforme en gemetastaseerd mammacarcinoom

De commissie BOM heeft zich recentelijk gebogen over de toepassing van pemetrexed in combinatie met cisplatine bij mesothelioom, epoëtine bij milde anemie door chemotherapie, temozolomide in combinatie met radiotherapie bij glioblastoma multiforme en van liposomaal doxorubicine bij gemetastaseerd mammacarcinoom.

COMMISSIE BOM

De commissie bestaat uit de volgende leden:

- A. van Bochove, internist-oncoloog, Zaans Medisch Centrum, Zaandam (voorzitter NVMO)
- Prof. dr. H.J. Guchelaar, ziekenhuisapotheker en klinisch farmacoloog, LUMC, Leiden
- Dr. R. Otter, internist-oncoloog, directeur, Integraal Kankercentrum Noord-Nederland, Groningen
- Dr. J.F.M. Pruijt, internist-oncoloog, Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's-Hertogenbosch
- Dr. J. Schornagel, internist-oncoloog, NKI-AvL Ziekenhuis, Amsterdam
- Dr. W.M. Smit, internist-oncoloog, Medisch Spectrum Twente, Enschede
- Dr. J.M.L. Stouthard, internist-oncoloog, Medisch Centrum Rijnmond-Zuid, locatie Clara, Rotterdam
- Dr. V.C.G. Tjan-Heijnen, internist-oncoloog, UMC St. Radboud, Nijmegen (secretaris)
- Dr. P.H.B. Willemse, internist-oncoloog, UMC Groningen (voorzitter)
- Dr. R. de Wit, internist-oncoloog, Erasmus MC, locatie Daniel, Rotterdam
- Dr. P.O. Witteveen, internist-oncoloog, UMC Utecht

Pemetrexed in combinatie met cisplatine bij mesothelioom

Het mesothelioom is een moeilijk te behandelen tumor. Chirurgie is bij deze aandoening zelden mogelijk. Als resectie lukt, dan is de 5-jaarsoverleving minder dan 15 procent. Radiotherapie wordt beperkt door de negatieve invloed op de longfunctie. Chemotherapie bleek tot voor kort ook weinig succesvol te zijn. In 2003 werd door Vogelzang et al [1] de eerste vergelijkende fase III-studie gepubliceerd. In deze studie werden in 2 jaar tijd 456 patiënten gerandomiseerd voor behandeling met pemetrexed in combinatie met cisplatine of voor cisplatinemonotherapie. De *intent-to-treat*-analyse betrof overigens alleen de 448 patiënten die evalueerbaar waren. Het betrof een *single-blinded* studie. Na inclusie van de eerste 43 patiënten waren er 7 procent toxische doden in de experimentele arm, waarna vervolgens alle patiënten standaard folinezuur en vitamine-B12-suppletie kregen. De patiëntkenmerken waren goed verdeeld over beide armen. Overeenkomstig met de praktijk betrof de patiëntengroep voornamelijk mannen, met een gemiddelde leeftijd van 60 jaar, een Karnofsky-*performance score* van ten minste 70 procent, en met name stadium III/IV.

Bij eenderde van de patiënten was de histologie niet door een onafhankelijk panel beoordeeld. De FDA heeft overigens voor de overige patiënten (tweederde deel), bij wie de PA wèl centraal bevestigd was, aangetoond dat de resultaten niet anders waren dan voor de totale patiëntengroep.

Overleving was het primaire eindpunt. De mediane overleving was 12,1 maanden voor de pemetrexed-cisplatinegroep versus 9,3 maanden voor de cisplatinegroep ($p = 0,02$). Tijd tot progressie bedroeg 5,7 versus 3,9 maanden ($p = 0,001$). De tumorrespons was 41,3 versus 16,7 procent. Bij centrale review door de FDA bleek echter dat de helft van alle respons niet kon worden bevestigd. Dit was reden om deze percentages in het FDA-rapport niet te vermelden. Verdere (niet vooraf geplande) subgroepanalyse liet zien dat patiënten die vitaminesuppletie hadden gekregen een iets betere overleving hadden. Hierbij dient echter te worden opgemerkt dat ook de cisplatinemonotherapiegroep het beter deed. In elk geval heeft vitaminesuppletie geen negatieve invloed op de overleving gehad.

PASKWIL-criteria	Pemetrexed-cisplatine vs. cisplatinemonotherapie ITT-analyse (N = 448) (Vogelzang et al [1])	
Respons \geq 20%	41,3% vs. 16,7% (p < 0,001)	(+)
TTP \geq 6 weken	5,7 mnd vs. 3,9 mnd (p = 0,001)	+
MST \geq 6 weken	12,1 mnd vs. 9,3 mnd (p = 0,02)	+
1-jaarsoverleving \geq 20%	50,3% vs. 38% (p = 0,012)	+/-
Toxische mortaliteit < 5%	Vóór vitaminesuppletie: 7%. Ná suppletie: 0%	+
Acute opname < 25%	Waarschijnlijk < 25% (niet expliciet genoemd)	+
Chronische invalidering < 10%	Waarschijnlijk < 25% (niet expliciet genoemd)	+
OOL	Verbeterde longfunctie	+
Impact van behandeling	Opname in beide armen voor cisplatine	--
Level of evidence	Eén fase III-studie	A2, niveau 3
Kosten	3.500 euro per kuur (gemiddeld 4 kuren)	-

Met vitaminesuppletie trad er minder ernstige toxiciteit op. De kans op febrile neutropenie bedroeg 9,4 procent zonder suppletie en < 1 procent mét suppletie (p = 0,009). Ook de kans op misselijkheid en braken was evident verminderd met suppletie (31 versus 11 procent, p = 0,012). Een deel van dit verschil kan theoretisch overigens ook worden verklaard door betere patiëntselectie. Andere relevante bijwerkingen waren stomatitis en diarree (5 procent). Slechts 1 procent van de patiënten kreeg een *rash*, mede dankzij profylaxe met dexamethason.

BESPREKING

Het is een goed opgezette studie, ondanks de genoemde kritiekpunten. Combinatietherapie met pemetrexed en cisplatine geeft een klinisch relevante toename in overleving in vergelijking met cisplatinemonotherapie. Overigens is de waarde van cisplatine alleen nooit bewezen ten opzichte van alleen ondersteunende zorg. Wel is uit eerder fase II-onderzoek gebleken dat ongeveer 10 procent van de patiënten een respons op cisplatine laat zien.

Op 15 augustus 2005 is de combinatietherapie met pemetrexed en cisplatine door de EMEA geregistreerd voor behandeling van patiënten met een irresectabel maligne pleuraal mesotheliom. Een goede patiëntselectie is van belang. Combinatietherapie met pemetrexed en cisplatine dient alleen te worden overwogen bij patiënten met een Karnofsky-*performance score* (PS) van ten minste 70 procent (WHO PS 0-1) voor maximaal 4 tot 6 kuren, afhankelijk van toxiciteit en klachten. De EMEA-tekst luidt als volgt (www.emea.eu.int): 'De aanbevolen pemetrexeddosering is 500 mg/m² iv in 10 minuten, na 30 minuten gevolgd door cisplatine 75 mg/m² in 2 uur op dag 1, elke 3 weken'.

REGIME VAN VOORAFGAANDE MEDICATIE

Om de incidentie en ernst van huidreacties te verminderen, dient een corticosteroïd te worden gegeven op

de dag vóór, op de dag van en op de dag na toediening van pemetrexed. Het corticosteroïd dient equivalent te zijn aan 4 mg dexamethason tweemaal daags oraal toegediend. Om de toxiciteit te verminderen, moeten patiënten die worden behandeld met pemetrexed tevens vitaminesupplementen krijgen. Patiënten moeten dagelijks oraal foliumzuur of een multivitaminenpreparaat met foliumzuur (350 tot 1000 µg) innemen. Gedurende de 7 dagen voorafgaand aan de eerste dosis pemetrexed moeten ten minste 5 doses foliumzuur worden ingenomen, en de inname ervan moet gedurende de gehele behandelingsperiode en gedurende 21 dagen na de laatste dosis pemetrexed worden voortgezet. Patiënten moeten tevens een intramusculaire injectie vitamine B12 (1000 µg) toegediend krijgen in de week voorafgaand aan de eerste dosis pemetrexed en daarna eenmaal per drie cycli. Daaropvolgende vitamine-B12-injecties kunnen op dezelfde dag als pemetrexed worden toegediend.

CONCLUSIE

Combinatietherapie met pemetrexed en cisplatine als eerstelijnsbehandeling van patiënten met een pleuraal mesotheliom geeft een klinisch relevante toename in overleving in vergelijking met cisplatinemonotherapie en heeft dus meerwaarde boven behandeling met cisplatine alleen.

Literatuur

1. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003;21:2636-44.
2. Hazarika M, White RM Jr, Booth BP, et al. Pemetrexed in malignant pleural mesothelioma. *Clin Cancer Res* 2005;11:982-92.
3. Alimta, European Public Assessment Report, EMEA, www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/alimta/alimtaM.htm

Epoëtine bij milde anemie door chemotherapie

In 2002 heeft de commissie BOM aangegeven dat naast het geven van bloedtransfusies behandeling met epoëtine kan worden overwogen wanneer het uitgangshb-gehalte laag is (lager dan 6,2 mmol/l). Deze conclusie was gebaseerd op een gepubliceerde meta-analyse [1] en een placebogecontroleerde fase III-studie [2]. Epoëtine verminderde de transfusiekans met 7 tot 47 procent, en verbeterde de kwaliteit van leven van patiënten wiens Hb-gehalte minstens 1,2 mmol/l steeg of tot boven 7,4 mmol/l toenam.

De afgelopen jaren zijn er vanuit de ASCO en ASH, en recentelijk ook de EORTC, duidelijke richtlijnen verschenen [3, 4], en is het gebruik van epoëtine voor deze indicatie, ook binnen Nederland, wijdverbreid. Hoewel de gegevens gebaseerd zijn op toediening van epoëtine driemaal per week, wordt epoëtine in de praktijk inmiddels wekelijks en ook driewekelijks toegediend.

Gezien het feit dat niet alle patiënten op epoëtine een adequate Hb-stijging hebben, er enkele weken nodig zijn om het beoogde effect te behalen, en de winst in kwaliteit van leven vooral optreedt wanneer het Hb-gehalte stijgt tot boven de 7,4 mmol/l, of toeneemt met minstens 1,2 mmol/l, is het van belang om te weten of beginnen met epoëtine bij een Hb-gehalte tussen de 6,2 en 7,4 mmol/l toegevoegde waarde heeft. Bovendien zou ook een preventieve strategie waarbij een stabiel Hb-gehalte van boven de 7,4 mmol/l wordt nagestreefd van belang kunnen zijn.

Begin 2005 zijn een aantal studies verschenen die hierop een antwoord proberen te geven. De studie van Witzig et al betreft een gerandomiseerde, dubbelblinde fase III-studie waarbij wekelijks epoëtine alfa (40.000 E) werd vergeleken met placebo [5]. Het betrof 344 patiënten met een gemetastaseerde maligniteit. Patiënten mochten worden geïncludeerd bij een Hb-gehalte < 7,1 mmol/l (bij mannen) of < 6,5 mmol/l (bij vrouwen). Studie-eindpunten waren Hb-respons, percentage patiënten met bloedtransfusie en kwaliteit van leven. De kans op een transfusie nam af van 40 naar 27 procent, het aantal transfusies werd gehalveerd, en er was een beduidend hogere hematologische respons, gedefinieerd als een Hb-stijging van > 1,2 mmol/l, in de met epoëtine behandelde groep (73 versus 32 procent). In tegenstelling tot eerdere studies was de algehele kwaliteit van leven niet verschillend; alleen bij een subgroepanalyse met de FACT-An fatigue subscale van Hb-responders versus non-responders werd een significant verschil gezien. De overleving was niet verschillend. Er kon geen subgroep van patiënten worden gedefinieerd (op basis van EPO-spiegels, ferritine of Hb-respons na 4 weken) die zeker wel of zeker niet reageerde op epoëtine, zodat selectie vooraf niet mogelijk is. Ondanks de toegestane beginwaarden was het gemiddelde Hb-gehalte bij randomisatie 5,9 mmol/l en bij transfusie 5,0 mmol/l. Deze studie

geeft derhalve goed weer wat de algemene praktijk is, maar geeft geen antwoord op de vraag of starten met epoëtine bij een Hb-gehalte tussen de 6,4 en 7,4 mmol/l van toegevoegde waarde is. Wel kan worden geconcludeerd dat epoëtine eenmaal per week even effectief is als toediening driemaal per week. Er is geen goede verklaring waarom in deze studie, in tegenstelling tot andere studies, geen verschil in kwaliteit van leven werd gevonden. De kosten per patiënt in deze studie, omgerekend naar de Nederlandse situatie, zijn 7.524 euro voor de met epoëtine behandelde patiënten versus 453 euro in de placebogroep. Hierbij is een eventuele dosisverhoging niet meegerekend.

De studie van Chang et al betreft een gerandomiseerde studie tussen wekelijks epoëtine en *best supportive care* (BSC) bij 354 patiënten met mammacarcinoom die chemotherapie kregen [6]. Het merendeel van de patiënten kreeg adjuvante therapie (circa 80 procent); een kleiner deel werd behandeld voor gemetastaseerde ziekte (20 procent). De deelnemers werden gerandomiseerd tussen epoëtine alfa (40.000 E/week sc) en BSC indien het Hb-gehalte ≤ 7,4 mmol/l was. Het gemiddelde Hb-gehalte bij randomisatie was 6,9 mmol/l. Een eventuele transfusie werd pas geadviseerd bij een Hb < 5,0 mmol/l. Primaire eindpunt in de studie was de kwaliteit van leven (FACT-An anemia subscale en een Cancer Linear Analog Scale). De vragenlijsten werden afgenomen voor het bezoek aan de arts, zodat de uitslag van het Hb-gehalte zo min mogelijk van invloed op de score zou zijn. De kans op een transfusie nam af van 23 naar 9 procent, het aantal transfusies nam af van 148 tot 49, en er was een beduidend hogere hematologische respons, gedefinieerd als een Hb-stijging van > 1,2 mmol/l, in de met epoëtine behandelde groep (66 versus 6,3 procent). Bij 52 procent van de patiënten in de epoëtinegroep lukte het om het Hb-gehalte ≥ 7,4 mmol/l te houden (Hb-responders).

Belangrijkste voorspeller voor respons was een Hb-gehalte > 6,8 mmol/l bij start van epoëtine. De kwaliteit van leven was significant beter in de epoëtinegroep. De overleving na 2 jaar was in beide groepen gelijk (86 versus 85 procent).

Op deze studie valt veel aan te merken. Het is geen placebogecontroleerde studie en de controlegroep kreeg niet de standaardbehandeling bij anemie (starten met epoëtine bij een Hb-gehalte ≤ 6,2 mmol/l of bloedtransfusies). Hierdoor waren de groepen niet gelijkwaardig en geeft ook deze studie geen antwoord op de vraag of eerder starten met epoëtine bij een Hb-gehalte tussen de 6,2 en 7,4 mmol/l beter is. Ten slotte valt nog op te merken dat medewerkers van de industrie medeauteurs zijn van de publicatie over de studie.

In het editorial van Browman wordt ingegaan op beide artikelen [7]. Het ontbreken van een significant verschil in kwaliteit van leven in de studie van Witzig et al – die

qua opzet erg overeenkomt met de studie van Littlewood et al [2] – is niet eenduidig te verklaren, maar hangt mogelijk samen met het grotere aantal meetpunten en de verwerking hiervan in een ‘gemiddelde kwaliteit van leven’ na behandeling. Hoewel er in studies de afgelopen jaren steeds meer gebruik wordt gemaakt van dezelfde scorelijsten om de kwaliteit van leven te meten, is het belangrijk dat hiervoor zoveel mogelijk hetzelfde, goed gevalideerde instrument wordt gebruikt. Naast de al eerder genoemde kritieken op de studie van Chang et al betreft deze een – preventieve – interventie. Gezien de financiële consequenties van een dergelijke strategie in vergelijking met de huidige praktijk dient er ten minste in een directe vergelijkende studie te worden aangetoond dat preventieve interventie even goed is als de huidige – correctieve – strategie (starten met epoëtine en/of bloedtransfusies bij Hb-gehalte $\leq 6,2$ mmol/l).

Naast de invloed op de kwaliteit van leven is anemie bij patiënten met kanker een onafhankelijke prognostische factor voor overleving. Verschillende studies met epoëtine wezen mogelijk in de richting van een betere overleving bij correctie van de anemie. Recentelijk is de Breast Cancer Erythropoietin Survival Trial (BEST) in het *Journal of Clinical Oncology* gepubliceerd [8]. In deze studie werd primair onderzocht wat het effect was op de 1-jaarsoverleving indien het Hb-gehalte tussen de 7,4 en 8,7 mmol/l werd gehouden met behulp van wekelijks epoëtine (40.000 E) versus placebo gedurende 12 maanden. Na 12 maanden kregen alle patiënten de mogelijkheid om door te gaan met epoëtine. Het betrof een grote, multi-center, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase III-studie waarin als primair eindpunt werd gekeken naar de 1-jaarsoverleving. Alle patiënten hadden gemetastaseerd mammacarcinoom en kregen eerstelijnschemotherapie. De studie werd vroegtijdig gestaakt op advies van het onafhankelijke datamonitoringcomité in verband met een hogere mortaliteit in de epoëtine-arm. In totaal werden 939 patiënten gerandomiseerd (*intention to treat*-populatie). Van de 939 patiënten vielen uiteindelijk 221 vroegtijdig uit; 113 (24 procent) in de placebo-arm en 108 (23 procent) in de epoëtine-arm. De overleving na 12 maanden was significant lager in de epoëtine-arm (70 procent) versus 76 procent in de placebo-arm ($p = 0,01$ met een *hazard ratio* van 1,37). De belangrijkste doodsoorzaken waren ziekteprogressie (27 procent voor epoëtine versus 22 procent voor placebo), toxiciteit van de chemotherapie (1,7 versus 0,2 procent) en trombo-embolieën (1,3 versus 0,6 procent). Het aantal ernstige *adverse events* was hoger in de epoëtinegroep dan in de placebogroep (42 versus 34 procent). Er was geen verschil in tumorrespons tussen de twee groepen (45 versus 46 procent). Er werd geen verschil gevonden tussen de twee groepen in de kwaliteit van leven. Tot slot kan worden opgemerkt dat een laag uitgangshb geassocieerd was met een slechtere 1-jaarsoverleving, maar dat correctie van het Hb-gehalte met epoëtine geen verbetering van de overleving te zien gaf. In het begeleidende editorial wordt verder ingegaan op de resultaten van deze studie [9]. Gezien het feit dat ane-

mie is geassocieerd met een slechtere prognose bij patiënten met kanker, bestond er alle reden om te veronderstellen dat correctie van de anemie verbetering van zowel de effectiviteit van de behandeling als de overleving zou kunnen geven. Er waren ook enkele studies verschenen die een trend voor verbetering van de overleving lieten zien. Een recente meta-analyse gaf hierover geen uitsluitsel [10]. Vanwege het onverwachte negatieve resultaat van de BEST-studie is er uitgebreid gekeken door middel van een retrospectieve statusanalyse of dit te verklaren was. Hierbij bleek de uitgangsperspectiefstatus van de epoëtinegroep om onduidelijke redenen slechter. Verder was opvallend dat de hogere mortaliteit met name veroorzaakt werd door vroege ziekteprogressie en met name optrad in de eerste 4 maanden van de studie (41 versus 16 procent). Volgens de auteurs is het moeilijk voorstelbaar hoe epoëtine hierbij een factor kan zijn geweest. Opvallend was verder dat de tijd tot ziekteprogressie, tumorrespons en overleving na 19 maanden gelijk waren. Ondanks de kanttekeningen die bij de studie te plaatsen zijn, blijft het zo dat deze relatief grote studie – specifiek ontworpen om te kijken naar overleving – een significante slechtere overleving in de epoëtinegroep als uitkomst had.

Naast de BEST-studie is ook de studie van Henke et al van belang [11]. In deze gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie bij patiënten met hoofdhalstumoren die radiotherapie ondergingen bleek de loco-regionale progressievrije overleving significant slechter in

Literatuur

- Seidenfeld J, Piper M, Flamm C, et al. Epoetin treatment of anemia associated with cancer therapy: a systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:1204-14.
- Littlewood TJ, Bajetta E, Nortier JWR, et al. Effects of epoetin alfa on hematological parameters and quality of life in cancer patients receiving nonplatinum chemotherapy: results of a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2001;19:2865-74.
- Rizzo JD, Lichtin AE, Woolf SH, et al. Use of epoetin in patients with cancer: evidence-based clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology. *J Clin Oncol* 2002;20:4083-107.
- Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A, et al. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anemic patients with cancer. *Eur J Cancer* 2004;40:2201-16.
- Witzig TE, Silberstein PT, Loprinzi CL, et al. Phase III, randomized, double-blind study of epoetin alfa compared with placebo in anemic patients receiving chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005;23:2606-17.
- Chang J, Couture F, Young S, et al. Weekly epoetin alfa maintains hemoglobin, improves quality of life, and reduces transfusion in breast cancer patients receiving chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005;23:2597-605.
- Browman GP. Standards of proof, standards of practice, and proof of standards: a tale of two trials. *J Clin Oncol* 2005;23:2583-5.
- Leyland-Jones B, Semiglazov V, Pawlicki M, et al. Maintaining normal hemoglobin levels with epoetin alfa in mainly nonanemic patients with metastatic breast cancer receiving first-line chemotherapy: a survival study. *J Clin Oncol* 2005;23:5960-72.
- Steenma DP, Loprinzi CL. Erythropoietin use in cancer patients: a matter of life and death? *J Clin Oncol* 2005;23:5865-8.
- Bohlius J, Langensiepen S, Schwarzer G, et al. Recombinant human erythropoietin and overall survival in cancer patients: results of a comprehensive meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:489-98.
- Henke M, Laszig R, Rube C, et al. Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;362:1255-60.

de epoëtine bèta-groep. Het is mogelijk geen toeval dat ook in deze studie een hoger Hb-gehalte werd nagestreefd: 8,6 mmol/l voor vrouwen en 9,3 mmol/l voor mannen.

BESPREKING

Er zijn onvoldoende data die het starten van epoëtine bij een Hb-gehalte tussen de 6,2 en 7,4 mmol/l ondersteunen. De invloed van epoëtine op de kwaliteit van leven is niet in alle studies aangetoond. Epoëtine vermindert wel significant het aantal bloedtransfusies.

Een preventieve strategie om te starten met epoëtine bij een Hb-gehalte > 7,4 mmol/l is af te raden, gezien het verhoogde risico op trombo-embolische complicaties en het mogelijke negatieve effect op de overleving. Bij een behandeling met epoëtine dient te worden gestreefd

naar een Hb-gehalte van 7,4 mmol/l. Epoëtine moet worden gestaakt bij een Hb-gehalte > 8,1 mmol/l en/of een te snelle stijging (> 0,6 mmol/l per week).

Wekelijks epoëtine is even effectief als een toedienings-schema driemaal per week. De kosten per patiënt waren voor de duur van één studie (16 weken), omgerekend naar de Nederlandse situatie, ongeveer 7.500 euro voor een met epoëtine behandelde patiënt versus circa 450 euro bij toediening van placebo.

CONCLUSIE

Behandeling met epoëtine kan naast het geven van bloedtransfusies worden overwogen bij een behandeling met chemotherapie en anemiegerelateerde klachten als het Hb-gehalte lager is dan 6,2 mmol/l.

Liposomaal doxorubicine bij het gemetastaseerd mammacarcinoom

De rol van antracyclines, en met name van doxorubicine, bij de behandeling van patiënten met een gemetastaseerd mammacarcinoom is, ook na de komst van taxanen en andere nieuwe middelen, nog altijd groot. Vorig jaar heeft de commissie BOM zich in *Medische Oncologie* uitgesproken over de rol van gepegyleerd liposomaal doxorubicine. Inmiddels is er een niet-gepegyleerde liposomale variant van doxorubicine geregistreerd voor de eerstelijnsbehandeling van patiënten met een gemetastaseerd mammacarcinoom, al dan niet in combinatie met cyclofosfamide. Liposomaal doxorubicine zou endotheel, zoals dat wordt gezien in tumorweefsel, makkelijker passeren dan het intacte endotheel van normale, gezonde weefsels. Om deze reden zou liposomaal doxorubicine preferentieel worden opgenomen in tumorweefsel. Bij honden neemt het gezonde hartspierweefsel 30 tot 40 procent minder van het liposomaal doxorubicine op dan van conventioneel doxorubicine. Deze verminderde expositie van hartspierweefsel maakt liposomaal doxorubicine minder cardiotoxisch, hetgeen de toepasbaarheid bij de behandeling van patiënten met een gemetastaseerd mammacarcinoom zou vergroten. Anders dan bij gepegyleerd liposomaal doxorubicine heeft liposomaal doxorubicine geen verlengde halfwaardetijd, en treedt geen palmoplantair erytheem op. In de afgelopen jaren is een drietal studies [1-3] verschenen waarin de effectiviteit en (cardio)toxiciteit van liposomaal doxorubicine wordt vergeleken met doxorubicine of met epirubicine. In deze studies was steeds sprake van eerstelijnsbehandeling van patiënten met een meetbaar gemetastaseerd mammacarcinoom. In alle studies werden patiënten met een cardiale voorgeschiedenis en/of een ejectionfracatie van ≤ 50 procent van deelname uitgesloten. In twee studies [1, 3] vormde ook eerdere radiotherapie op de thorax met een dosis ≥ 35 Gy een uitsluitingscriterium. De eindpunten van de studies kwamen grotendeels overeen en hadden betrekking op respons en overleving. Ook de definitie van het optreden van cardiotoxiciteit was voor de drie studies hetzelfde: een afname van de linkerventrieklejectionfracatie (LVEF) met ≥ 20 procent tot waarden van ≥ 50 procent, een LVEF-afname van ≥ 10 tot ≤ 50 procent, of het optreden van klinisch manifest hartfalen. In de tabel worden de resultaten van de drie studies samengevat.

Uit deze studies kan worden afgeleid dat liposomaal doxorubicine qua effectiviteit niet verschilt van doxorubicine. In de studie waarin liposomaal doxorubicine werd vergeleken met epirubicine lijkt de effectiviteit van liposomaal doxorubicine groter, overeenkomstig met eerdere data waaruit blijkt dat doxorubicine 1,3 tot 1,5 keer zo potent is als epirubicine. Deze studie kent echter een kleiner aantal onderzochte patiënten dan de overige twee studies. Uit het artikel blijkt dat de studie prematuur werd gesloten als gevolg van wijzigingen in het 'klinisch ontwikkelingsprogramma' van liposomaal doxorubicine. De cardiotoxiciteit van liposomaal doxorubicine ligt lager dan die van doxorubicine. In de studies waarin liposomaal doxorubicine met doxorubicine wordt vergeleken [1, 2], bedraagt de *hazard ratio* voor het optreden van cardiotoxiciteit 4,82 (95 procent CI 2,26-10,3, $p < 0,0001$) respectievelijk 3,48 (95 procent CI 1,79-6,78, $p < 0,001$). Alleen in de eerste studie is gekeken naar het optreden van cardiotoxiciteit bij patiënten met een verhoogd risicoprofiel (ouder dan 65 jaar, eerdere behandeling met ≥ 240 mg/m² doxorubicine, thoraxbestraling en/of eerdere hartziekten). In deze risicogroepen blijkt de *hazard ratio* voor het optreden van hartschade duidelijk groter bij gebruik van doxorubicine ten opzichte van liposomaal doxorubicine (HR 16,1, 95 procent CI 3,31-78,1,

	LDC [1]	AC	LD [2]	A	LDC [3]	EC
mg/m ²	60/600	60/600	75	75	75/600	75/600
N	142	155	108	116	80	80
cycli	6 (1-37)	6 (1-12)	4 (1-14)	4 (1-11)	NV	NV
↓LVEF (%)	6*	21	13*	29	11	11
CHF (%)	0	3	2	8	0	0
RR (%)	43	43	26	26	46	39
MR (mnd)	9,6	9,1	NV	NV	10,0*	7,7
TTP (mnd)	5,1	5,5	3,8	4,3	7,7*	5,6
TTF (mnd)	4,6	4,4	3,7	3,4	5,7*	4,4
S (mnd)	19	16	16	20	18,3	16

CHF = *clinical heart failure*
 RR = *respons rate*
 MR = *mediane responsduur*
 TTP = *median time to progression*
 TTF = *median time to treatment failure*
 S = *median survival*
 NV = *niet vermeld*
 * p < 0,05

LD = liposomaal doxorubicine
 C = cyclofosfamide
 A = doxorubicine
 E = epirubicine

p < 0,0001). In twee studies wordt de mediane dosis antracycline aangegeven waarop cardiotoxiciteit optreedt [1, 2]. Voor doxorubicine ligt deze waarde bij 480 respectievelijk 570 mg/m², voor liposomaal doxorubicine bij > 2.220 respectievelijk 785 mg/m². Deze data illustreren dat liposomaal doxorubicine minder cardiotoxisch is dan doxorubicine. In de derde studie [3] wordt geen verschil in cardiotoxiciteit gevonden tussen liposomaal doxorubicine en epirubicine.

De non-cardiale toxiciteit van liposomaal doxorubicine komt overeen met die van doxorubicine. Er werd alleen in de eerste studie een verschil in het optreden van asymptomatische neutropenie (neutrofiële granulocyten < 0,5 x 10⁹/l) gevonden (61 versus 75 procent, p = 0,02) [1]. Liposomaal doxorubicine leidt in vergelijking met epirubicine vaker tot asymptomatische neutropenie (87 versus 67 procent, p = 0,004) en graad 3 stomatitis (7 versus 0 procent, p = 0,03) bij de gebruikte doseringen [3]. Geen van de drie studies toonden een verschil in het optreden van misselijkheid, braken of haaruitval. Samengevat tonen deze studies dat liposomaal doxorubicine bij toepassing als eerstelijnsbehandeling van patiënten met een gemetastaseerd mammacarcinoom, al dan niet in combinatie met cyclofosfamide, minder cardiotoxisch is dan doxorubicine. Liposomaal doxorubicine is niet effectiever dan doxorubicine. Er is geen verschil in cardiotoxiciteit tussen liposomaal doxorubicine en epirubicine. Wel is liposomaal doxorubicine in de gebruikte dosering effectiever dan epirubicine. Data over

combinaties van liposomaal doxorubicine met taxanen en/of trastuzumab zijn er (nog) niet. Volgens de PASKWIL-criteria zijn de resultaten van liposomaal doxorubicine niet beter dan van doxorubicine. Liposomaal doxorubicine kost 1.667 euro per 100 mg.

CONCLUSIE

Het gebruik van liposomaal doxorubicine heeft geen meerwaarde boven doxorubicine. Bij een vergrote kans op cardiotoxiciteit (oudere patiënten) of reeds bestaande cardiale risico's kan liposomaal doxorubicine als alternatief voor doxorubicine worden toegepast.

Literatuur

1. Batist G, Ramakrishnan G, Rao CS, et al. Reduced cardiotoxicity and preserved antitumor efficacy of liposome-encapsulated doxorubicin and cyclofosfamide compared with conventional doxorubicin and cyclofosfamide in a randomized multicenter trial of metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:1444-54.
2. Harris L, Batist G, Belt R, et al (TLC D-99 Study Group). Liposome-encapsulated doxorubicin compared with conventional doxorubicin in a randomized multicenter trial as first-line therapy of metastatic breast cancer. *Cancer* 2002;94:25-36.
3. Chan S, Davidson N, Juozaityte E, et al. Phase III trial of liposomal doxorubicin and cyclofosfamide compared with epirubicin and cyclofosfamide as first-line therapy for metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2004;15:1527-34.

Temozolomide in combinatie met radiotherapie bij glioblastoma multiforme

Temozolomide is een oraal alkylender cytostaticum dat effectief gebleken is bij het recidief hooggradig glioom. Na inname is er een snelle opname en vrijwel 100 procent beschikbaarheid. Het passeert de bloed-hersenbarrière en bereikt effectieve concentraties in het centraal zenuwstelsel. Voornaamste toxiciteit bestaat uit beenmergdepressie, misselijkheid en braken. Recentelijk zijn door Stupp de resultaten gepubliceerd van een gerandomiseerde studie waarin de waarde van temozolomide in combinatie met radiotherapie is onderzocht bij patiënten met een nieuw vastgestelde diagnose van glioblastoma multiforme [1].

In een fase III-studie van de EORTC en de NCI werden in 1,5 jaar tijd 573 patiënten geïncludeerd met een nieuw gestelde diagnose van glioblastoma multiforme [3]. Slechts een deel van de patiënten (43 procent) had optimale neurochirurgische resectie kunnen ondergaan. Patiënten werden gerandomiseerd voor radiotherapie alleen versus radiotherapie gelijktijdig met continue temozolomide, gevolgd door 6 aanvullende kuren temozolomide. De continue toediening van temozolomide bedroeg 75 mg/m² per dag gedurende 7 dagen per week vanaf de eerste dag van de radiotherapie tot en met de laatste dag. 4 weken na de laatste radiotherapie werd gestart met temozolomide 150 tot 200 mg/m² gedurende 5 dagen, met een interval van 4 weken en een totaal van 6 cycli. Stratificatie vond plaats naar WHO-status, centrum en de mate van voorafgaande *debulking*.

Bij een mediane follow-up van 28 maanden was de mediane overleving 14,6 maanden met radiotherapie in combinatie met temozolomide en 12,1 maanden met radiotherapie alleen. De 2-jaarsoverleving verbeterende van 10,4 naar 26,5 procent.

De toegevoegde toxiciteit betrof graad 3 en 4 beenmergtoxiciteit: bij 7 procent van de patiënten in de fase van gelijktijdige radiotherapie en temozolomide en 14 procent in de periode van alleen temozolomide. Vanwege

toxiciteit stopten 5 procent van de patiënten die temozolomide kregen gedurende de radiotherapie.

Tijdens de cycli nadien stopten 8 procent om reden van toxiciteit. 2 patiënten in de gecombineerde behandelingsgroep overleden ten gevolge van een cerebrale bloeding, zonder dat er sprake was van een trombopenie of een stollingsstoornis. Data van de analyse van kwaliteit van leven zijn in abstractvorm beschikbaar en laten geen grote verschillen tussen beide groepen zien. In een tweede gerandomiseerde fase II-studie van Athanassiou werden soortgelijke resultaten getoond, maar het aantal patiënten was beduidend lager (n = 110) [2].

Opgemerkt dient te worden dat alle patiënten *pneumocystis carinii*-profylaxe kregen. Dit naar aanleiding van het optreden van opportunistische infecties bij 20 procent van de patiënten in het eerste deel van een voorafgaande fase II-studie. De combinatie van corticosteroïden en het optreden van een langdurige lymfopenie bij temozolomide ligt als verklaring hieraan ten grondslag. Nadat in de fase II-studie met profylaxe was gestart, hebben zich geen opportunistische infecties voorgedaan.

Ten slotte is het van belang te vermelden dat alleen een subgroep profiteert: namelijk de groep met *MGMT-repair-enzym*-defect. Dit verklaart waarschijnlijk het feit dat de mediane overleving slechts met 2,5 maanden is toegenomen door temozolomide, maar dat de 2-jaarsoverleving met 25 procent opvallend hoog is. Dit onderzoek in dezelfde groep patiënten is in een separaat artikel van Hegi gepubliceerd [5]. Helaas is deze bepaling nog niet voor de alledaagse praktijk toegankelijk.

SAMENVATTING

Het gebruik van temozolomide gelijktijdig met radiotherapie bij patiënten met een glioblastoma multiforme, mits in goede conditie, heeft meerwaarde. Gezien de toegevoegde toxiciteit en de noodzakelijke toepassing van *pneumocystis carinii*-profylaxe moet het voorschrijven van temozolomide in deze situatie voorbehouden zijn aan medisch specialisten met voldoende expertise op dit terrein.

CONCLUSIE

Het gebruik van temozolomide gelijktijdig met radiotherapie bij patiënten met een glioblastoma multiforme heeft meerwaarde.

Literatuur

1. Stupp R, Mason WP, Bent van den MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005;352:987-96.
2. Athanassiou H, Synodinou M, Maragoudakis M, et al. Randomized phase II study of temozolomide and radiotherapy compared with radiotherapy alone in newly diagnosed glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* 2005;23:2372-7.
3. Taphoorn MJB, Stupp R, Osoba D, et al. Joint EORTC brain tumour group/radiotherapy group and NCIC CTG phase III randomized controlled trial evaluating health-related quality of life in glioblastoma patients. *Ann Oncol* 2004;15S3:206 (abstract 781O).
4. Stupp R, Dietrich P, Ostermann Kraljevic S, et al. Promising survival for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme treated with concomitant radiation plus temozolomide followed by adjuvant temozolomide. *J Clin Oncol* 2002;20:1375-82.
5. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, et al. *MGMT* gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 2005;352:997-1003.

PASKWIL-criteria	RT alleen	RT met en gevolgd door temozolomide
Overleving		
- mediaan (mnd)	12,1	14,6
- 2-jaarsoverleving (%)	10,4	26,5
Toegevoegde bijwerking		
- graad 3/4 BM depressie (%)	-	16
- mortaliteit (%)	-	0,3 (n = 2)
Impact	poliklinisch	poliklinisch
Duur (wk)	6	30
Kwaliteit van leven		geen verschillen (publicatie volgt)
Evidentieniveau	I fase III-studie	