

Liposomaal doxorubicine in de tweede lijn bij het ovariumcarcinoom

Liposomaal doxorubicine als tweedelijnsbehandeling bij het ovariumcarcinoom wordt door de commissie BOM vergeleken met topotecan, zowel bij platinagevoelig als bij platinaresistent ovariumcarcinoom.

In dit nummer van *Medische Oncologie* hebben we een oordeel geveld over de indicatie voor liposomaal doxorubicine als tweedelijnsbehandeling bij het ovariumcarcinoom [1,2]. Wat dit betreft worden we op onze wenken bediend door de *Journal of Clinical Oncology*. In maar liefst twee editorials wordt uitgebreid ingegaan op de keuze van en indicaties voor tweedelijns chemotherapie bij platinagevoelig en platinaresistent ovariumcarcinoom. Liposomaal doxorubicine lijkt zeker zo effectief als topotecan bij platinagevoelig recidief, maar daar hebben we meer opties. Helaas blijkt liposomaal doxorubicine bij het platinaresistente recidief niet veel effectiever te zijn dan topotecan, zodat voor deze groep patiënten nog steeds gezocht moet worden naar beter werkzame alternatieven.

Dosisaanpassing van capecitabine

Hoewel de taak van de commissie BOM vooral bestaat uit het beoordelen van nieuwe middelen en indicaties, lijkt het ons goed om u te attenderen op een aantal praktische aspecten. In het licht van ons recente positieve oordeel over het gebruik van capecitabine trof ons het volgende editorial in dezelfde *Journal of Clinical Oncology* [3]:

'Dear Doctor: we really are not sure what dose of capecitabine you should prescribe for your patient.'

Hierin waarschuwt Mark Ratain voor het gebruik van capecitabine bij patiënten met een gestoorde nierfunctie en geeft hij kritiek op de begeleidende brief van de firma over dit onderwerp. Hij is van mening dat het gebruik van een (berekende) klaring zonder correctie voor het lichaamsoppervlak een minder nauwkeurige dosisaanpassing geeft, terwijl klinische data ter onderbouwing van deze aanpassing ontbreken. Hij vergelijkt de bijsluitertekst met die van topotecan (dosisreductie bij een creatinineklaring van 20-40 ml/min) en oxaliplatin (ook dosisaanpassing op een klaring, die evenmin per m²

lichaamsoppervlak was berekend). Nu is dit probleem in de oncologie niet zo ernstig, aangezien de meeste cytostatica nog steeds worden gedoseerd op basis van het berekende lichaamsoppervlak, hoewel dit volgens sommigen slechts leidt tot een schijnbare nauwkeurigheid. Tot dusver zijn wij echter nog niet in staat om individuele farmacogenetica toe te passen in deze tijd van *predictive medicine*.

De Nederlandse bijsluitertekst vermeldt voor capecitabine een ernstige nierfunctiestoornis (< 30 ml/min) als een contra-indicatie en adviseert 25 procent dosisverlaging bij een klaring tussen 30-50 ml/min. De bijsluiter van topotecan meldt dat er onvoldoende gegevens beschikbaar zijn over de dosering bij ernstige nierfunctiestoornis (klaring < 20 ml/min) en dat bij matig verminderde nierfunctie de dosis moet worden verlaagd (maar vermeldt niet precies hoeveel). Uit het bovenstaande blijkt dat het goed is om zich te realiseren dat er problemen kunnen ontstaan door een gestoorde metabolisatie of excretie van deze potentieel toxische medicamenten, vooral als deze nog maar kort in gebruik zijn en de klinische ervaring hiermee nog beperkt is.

De commissie BOM,

Dr. F.L.G. Erdkamp, Maasland Ziekenhuis in Sittard
 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
 Dr. W.M. Smit, Medisch Spectrum Twente in Enschede
 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)

Literatuur

1. Cannistra SA. 'Is there a "best" choice of second line agent in the treatment of recurrent, potentially platinum-sensitive ovarian cancer?' *Journal of Clinical Oncology* 2002; 20: 1158-60.
2. Ozols R. 'Recurrent ovarian cancer: evidence based treatment'. *Journal of Clinical Oncology* 2002; 20: 1161-3.
3. Ratain M. 'Editorial'. *Journal of Clinical Oncology* 2002; 20: 1435-6.

LIPOSOMAAL DOXORUBICINE

Indicatiegebied: liposomaal doxorubicine voor de behandeling van ovariumcarcinoom in de tweede lijn

Sinds kort is liposomaal doxorubicine geregistreerd voor de behandeling van ovariumcarcinoom in de tweede lijn. Er bestaat een aantal andere mogelijkheden zoals orale toediening van melfalan of etoposide of intraveneuze behandeling met topotecan of paclitaxel. In de hier beschreven studie van Gordon et al, is liposomaal doxorubicine 50 mg/m² eens per vier weken intraveneus vergeleken met intraveneus topotecan 1,5 mg/m²/dag op vijf opeenvolgende dagen eens per drie weken, bij twee groepen van respectievelijk 239 en 235 patiënten, die werden gestratificeerd in een platinaresisten-

te groep (recidief < 6 maanden na de laatste behandeling, 130 versus 124 patiënten) en een platinagevoelige groep (109 versus 111 patiënten) [2]. De twee middelen bleken gelijkwaardig wat betreft de respons (liposomaal doxorubicine versus topotecan 19,7 procent en 17,0 procent) en mediane overleving (60 respectievelijk 56 weken). Liposomaal doxorubicine was echter effectiever in de platina-sensitieve groep wat betreft de mediane progressievrije overleving (PVO 29 versus 23 weken (p = 0,037)) en de totale overleving (108 versus 71 weken, p = 0,008). Dit was echter niet het geval in de platinaresistente groep (PVO 9 versus 14 weken en mediane overleving 36 versus 41 weken, ns). Er was wel een aanzienlijk verschil in toxiciteit met een optreden van enigerlei graad 3-4 toxiciteit bij 17 procent

(liposomaal doxorubicine) versus 71 procent van de patiënten (topotecan). Bij liposomaal doxorubicine betrof dit vooral stomatitis (enigerlei respectievelijk graad 3-4 bij 49 procent en 8 procent) en palmoplantaire erythrodysesthesie (PPE) bij respectievelijk 40 procent en 22 procent. Voor topotecan betrof dit vooral hematologische parameters zoals neutropenie graad 3-4 bij 77 procent, het gebruik van G-CSF bij 29 procent, het optreden van anemie graad 3-4 bij 28 procent en gebruik van EPO bij 23 procent, RBC-transfusie bij 59 procent en het optreden van graad 3-4 trombocytopenie bij 24 procent van de patiënten.

Er was een verschil in de gemiddelde cyclusduur (30 versus 24 dagen) en waarschijnlijk daardoor in het gemiddelde aantal gegeven kuren (4,87 versus 5,74). Dosismodificatie vond plaats bij 57 procent (liposomaal doxorubicine) tegenover 78 procent van de patiënten (topotecan). De dosismodificaties van liposomaal doxorubicine betroffen vooral PPE (in 25 procent van de kuren) en voor topotecan vooral hematologische problemen (in 43 procent van alle kuren). In totaal stopten 43 respectievelijk 35 patiënten met de studie wegens bijwerkingen (ns). Vier patiënten in de topotecan-arm overleden aan sepsis bij neutropenie.

BESPREKING

Samenvattend kan worden gesteld, dat liposomaal doxorubicine even effectief is als topotecan bij de tweedelijns-

behandeling van het ovariumcarcinoom [1]. Er werd een verschil ten gunste van liposomaal doxorubicine gevonden in de platinagevoelige subgroep, een groep waarvoor echter ook een aantal andere behandelopties bestaan, zoals het herhalen van de eerste behandeling of behandeling met platina-analogen. De behandeling van de platinaresistente tumoren vormt echter nog steeds een probleem en hier is ook liposomaal doxorubicine helaas weinig effectief (respons 12 procent versus 6 procent). Bij de platinagevoelige groep is de effectiviteit groter en deze geeft met name een langere progressievrije en totale overleving en bovendien minder ernstige toxiciteit. Het hand-voetsyndroom is een onaangename bijwerking, die echter meestal pas optreedt na langer durende behandeling. Een optie kan in dat geval zijn om liposomaal doxorubicine met grotere intervallen te geven, maar dit kan ten koste gaan van de effectiviteit.

CONCLUSIE

Liposomaal doxorubicine is gelijkwaardig aan topotecan bij de behandeling van het recidief ovariumcarcinoom. Bij platinagevoelige tumoren is het mogelijk wat effectiever dan topotecan, maar hier zijn meer behandelopties voorhanden. De belasting door PPE lijkt zeker niet groter dan de hematologische toxiciteit en het ongemak van de vijfdaagse toediening van topotecan.

Literatuur

1. W. ten Bokkel Huinink et al. 'Topotecan versus paclitaxel for the treatment of recurrent epithelial ovarian cancer'. *Journal of Clinical Oncology* 1997; 15: 2183-93.
2. Gordon AN et al. 'Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan'. *Journal of Clinical Oncology* 2001; 19: 3312-23.

	Palliatief	liposomaal doxorubicine	topotecan	p-waarde
- Respons \geq 20%	Aantallen	239	235	
- Responsduur \geq 6 weken	Respons (%)	19,7	17,0	ns
- TTP \geq 6 weken	Overleving (w)	60	56	ns
<i>Overleving*</i>	Platina-sensitief	109	111	
- Mediaan \geq 6 weken	Respons (%)	31(28)	32(29)	
- Na 1 jaar \geq 20% verschil	PFS (w)	28,9	23,3	p = 0,037
	OS (w)	108	71	p = 0,008
	Platina-resistent	130	124	
	Respons(%)	16(12)	8(6,5)	
	PFS(w)	9,1	13,6	ns
	OS(w)	35,6	41,3	ns
Specifieke bijwerkingen	Toxiciteit	liposomaal doxorubicine	topotecan	
- Mortaliteit < 5%	enige/graad 3-4(%)			
- Acuut, ernstig (opname) < 25%	Aantal patiënten	239	235	
	Neutropenie	35/12	81/77*	
	Sepsis	-	3,8	
- Chronisch (beperkend) < 10%	Lethaal beloop	-	3+1 pt	
	Toediening G-CSF(%)	4,6	29,1*	
	Anemie	36/5	72/28*	
	Toediening EPO	6	23	
	RBC transfusie	16	59	
	Trombocytopenie	13/1	65/34*	
	PPE	49/23*	=	
	Mucositis	40/8*	5/1	
	Graad 3-4 totaal	17%	71%	
	Dosismodificatie (elke)	57	78*	
	Uitstel	52	64*	
	Interruptie	9	14	
	Reductie	27	52*	
	Gemiddeld aantal cycli	4,8	5,7	
	Dosisreducties liposomaal doxorubicine voor PPE 25%, gestopt: 43 ptn topotecan voor hematologische 43%, gestopt: 37 ptn (ns)			
	* p<0,001			
Kwaliteit van leven	Niet verschillend			
Level of evidence	Eén fase III-studie			
Kosten (minimalisatie)	Prijs: 1 ampul à 20 mg = € 435,50 Dosis 50 mg/m ² x 1,75 = € 1905 (Prijs 1 kuur topotecan = € 975,50)			

- #### Literatuur
- Gordon AN et al. 'Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan'. *Journal of Clinical Oncology* 2001; 19: 3312-23.