

De rol van exemestan in de behandeling van borstkanker

Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 2004;350:1081-92.

Duiding: V. Renard, V. Cocquyt

SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is het effect van overschakelen op exemestan versus voortzetten van behandeling met tamoxifen op de ziektevrije overleving bij postmenopauzale vrouwen die vrij bleven van een borstkankerrecidief na twee tot drie jaar adjuvante behandeling met tamoxifen?

Achtergrond

De standaard voor adjuvante hormonale behandeling van primaire hormoongevoelige borstkanker bij postmenopauzale vrouwen is toediening van tamoxifen gedurende vijf jaar. Exemestan is een derde generatie steroidale aromatase-inhibitor die de omzetting van androsteendion naar oestradiol in de perifere weefsels op een irreversibele wijze remt. Er werd reeds een statistisch significant voordeel in ziektevrije overleving vastgesteld wanneer men de niet-steroidale aromatase-inhibitor anastrozol in plaats van tamoxifen als adjuvante therapie toediende ¹.

Bestudeerde populatie

Men includeerde 4 742 postmenopauzale vrouwen van gemiddeld 64 jaar bij wie een unilaterale, invasieve, histologisch bevestigde borstkanker volledig werd weggenomen en nabehandeld met chemo- en radiotherapie, indien geïndiceerd. De receptorstatus van de primaire tumor was hetzij onbekend, hetzij positief voor oestrogenen en de vrouwen hadden reeds minstens twee en hoogstens drie jaar en een maand tamoxifen genomen. Exclusiecriteria waren onder andere aanwezigheid van lokaal recidief, metastasen op afstand of andere tumoren, ernstige osteoporose en gebruik van hormonale substitutietherapie vier weken voor randomisatie.

Onderzoekopzet

In deze gerandomiseerde, dubbelblinde multicenterstudie zette de controlegroep (n=2 380) de behandeling

met tamoxifen voort en werd in de interventiegroep (n=2 362) de adjuvante behandeling vervangen door exemestan. De vrouwen werden het eerste jaar om de drie maanden onderzocht, het tweede en derde jaar om de zes maanden en daarna jaarlijks.

Uitkomstmeting

Het primaire eindpunt was de ziektevrije overleving (tijd tot het eerste recidief lokaal of op afstand, tot een nieuwe primaire borstkanker of globale sterfte). Secundaire eindpunten waren: globale overleving, de incidentie van contralaterale borstkanker, tolerantie en borstkankervrije overleving, waarbij mortaliteit zonder diagnose van borstkanker werd uitgesloten. De analyses gebeurden volgens intention-to-treat. Er werd een Cox-regressieanalyse uitgevoerd.

Resultaten

Bij de tweede interimanalyse van deze studie werd na een mediane follow-up van 30,6 maanden vastgesteld dat de ziektevrije overleving significant hoger was in de groep die exemestan had genomen: 91,5% (95% BI 90,0 tot 92,7) voor exemestan ten opzichte van 86,8% (95% BI 85,1 tot 88,3) voor tamoxifen. Ook de borstkankervrije overleving was significant toegenomen. Er was geen significant voordeel voor de globale overleving (zie tabel). Behandeling met exemestan ging gepaard met meer diarree, gewrichtspijnen, osteoporose en visuele stoornissen, terwijl tamoxifen aanleiding gaf tot meer gynaecologische stoornissen, vaginaal bloedverlies, spierkrampen en trombo-embolische incidenten. Het optreden van ongewenste effecten was bij 138 vrouwen in de exemestangroep en 121 in de tamoxifengroep aanleiding om de medicatie te stoppen. Er traden meer gevallen van primaire niet-borstkankers op bij de vrouwen die vijf jaar tamoxifen namen.



Tabel: Gecorrigeerde* Hazard Ratio's voor primaire en secundaire uitkomsten van de exemestangroep versus de tamoxifengroep.

Eindpunt	Hazard Ratio (95% BI)	p-waarde
Ziektevrije overleving	0,67 (0,56-0,82)	<0,001
Borstkankervrije overleving	0,62 (0,50-0,76)	<0,001
Tijd tot contralaterale borstkanker	0,44 (0,20-0,98)	0,04
Globale overleving	0,89 (0,67-1,17)	0,41

*Voor hormoongevoeligheid, kliermetastasen, chemotherapie, gebruik van hormonale substitutietherapie.

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat in de adjuvante behandeling bij postmenopauzale vrouwen met primaire borstkanker, overschakelen op exemestan na een eerste behandeling van twee tot drie jaar met tamoxifen een verbetering geeft in ziektevrije overleving vergeleken met de standaardbehandeling van vijf jaar tamoxifen.

BESPREKING

Tamoxifen als standaard

Het belang van aromatase-inhibitoren neemt toe in de hormonale behandeling van postmenopauzaal mammacarcinoom. Bij vrouwen met gemetastaseerde borstkanker bleken de niet-steroïdale aromatase-inhibitoren minstens even effectief als tamoxifen in de eerstelijnsbehandeling²⁻⁴. In de adjuvante behandeling zag men al een betere ziektevrije overleving met anastrozol, in vergelijking met tamoxifen^{1,5}. Momenteel is het in de klinische praktijk standaard om anastrozol als eerstelijnsbehandeling toe te dienen indien de oestrogeenreceptoren positief, maar de progesteronreceptoren negatief zijn, of als er een overexpressie is van het HER-2-oncogen⁶. Er zijn verschillende argumenten om na twee tot drie jaar behandeling met tamoxifen over te schakelen op een aromatase-inhibitor. Vele patiënten recidiveren en metastaseren binnen de vijf jaar na het stellen van de diagnose. Reeds na twaalf tot achttien maanden wordt er resistentie gezien ten opzichte van tamoxifen. Daarnaast werkt tamoxifen soms als een agonist en stimuleert het de verdere deling van de kercellen⁷.

Ongewenste effecten: de balans

Ernstige bijwerkingen van tamoxifen, zoals tromboflebitis en endometriumcarcinoom, treden pas na jaren op. Bijgevolg zou een aromatase-inhibitor mogelijk pas worden ingeschakeld als het maximaal effect van

Financiering

Pfizer en 'Cancer Research UK'

Belangenvermenging

Alle auteurs ontvingen honoraria van de firma Pfizer en de meeste andere auteurs hadden ook banden met andere farmaceutische firma's.

tamoxifen benut is en vóór het optreden van de ernstige bijwerkingen van tamoxifen. Anderzijds doet tamoxifen de botresorptie afnemen. Op die manier zou een voorbehandeling met tamoxifen mogelijk het osteoporotische effect van een aromatase-inhibitor kunnen afremmen.

Nog te vroeg voor conclusies

Er is geen duidelijke verklaring voor de vaststelling dat er minder tweede primaire niet-borstkankers optreden wanneer men overschakelt op exemestan (protectief effect van exemestan? verhoogd risico door tamoxifen? toeval?). Verdere studies hieromtrent zullen in de toekomst uitwijzen of dit bevestigd wordt.

Het is nu nog te vroeg om definitieve conclusies te trekken. Deze publicatie rapporteert over een interim-analyse; de mediane opvolging bedroeg slechts 30,6 maanden. Verdere opvolging van deze patiëntengroep zal meer duidelijkheid geven. Ook wordt hoopvol uitgekeken naar resultaten van de BIG/FEMTA-trial. Hierin worden vier groepen met elkaar vergeleken: 1) twee jaar tamoxifen gevolgd door drie jaar letrozol, 2) twee jaar letrozol gevolgd door drie jaar tamoxifen, 3) vijf jaar tamoxifen en 4) vijf jaar letrozol. In een andere lopende studie, de ARNO-trial, wordt een behandeling van twee jaar met tamoxifen, gevolgd door drie jaar anastrozol, vergeleken met een behandeling van vijf jaar met tamoxifen.

BESLUIT



Deze interimanalyse van een langer lopende studie toont aan dat in de adjuvante behandeling van postmenopauzale vrouwen met primaire borstkanker, het overschakelen op exemestan na initiële behandeling gedurende twee tot drie jaar met tamoxifen, een betere ziektevrije overleving geeft dan continueren van de behandeling met tamoxifen. Echter, er zijn nog geen gegevens over het effect op langere termijn. Exemestan is daarom nog niet standaard in de adjuvante behandeling van postmenopauzaal mammacarcinoom. Bij hormoonpositieve borstkanker blijft een behandeling van vijf jaar met tamoxifen de standaardbehandeling. Bij contra-indicaties voor tamoxifen of in geval van een tumor met positieve oestrogeenreceptoren én negatieve progesteronreceptoren, of indien er overexpressie is van het HER-2-oncogen, is een behandeling anastrozol in plaats van tamoxifen aangewezen.

Literatuur

1. Cocquyt V. Anastrozol en tamoxifen bij borstkanker. *Minerva* 2004;3(1):2-4.
2. Bonnetterre J, Thurlimann B, Robertson JF, et al. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the tamoxifen or arimidex randomized group efficacy and tolerability study. *J Clin Oncol* 2000;18:3748-57.
3. Nabholz JM, Buzdar A, Pollak M, et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. *J Clin Oncol* 2000;18:3758-67.

4. Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, et al. Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 2001;19:2596-606.
5. Baum M, Budzar AU, Cuzick J, et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial [erratum in *Lancet* 2002;360:1520]. *Lancet* 2002;359:2131-9.
6. Dowsett M. Analysis of time to recurrence in the ATAC (arimidex, tamoxifen, alone or in combination) trial according to estrogen receptor and progesterone receptor status [abstract]. *Breast Cancer Res Treat* 2003;82 (Suppl 1):S6.
7. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer [erratum in *N Engl J Med* 2004;351:2461]. *N Engl J Med* 2004; 350:1081-92.

Productnamen

Anastrozol: Arimidex®
Exemestan: Aromasin®

Letrozol: Femara®
Tamoxifen: Nolvadex®

Antihypertensiva: effect van lage dosissen en combinaties

Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ* 2003;326:1427-34.

Duiding: P. De Cort

SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is het gemiddelde effect op de bloeddruk en het risico van CVA of ischemisch hartlijden en wat is de prevalentie van ongewenste effecten van antihypertensiva in verschillende doseringen en combinaties?

Achtergrond

Hypertensie blijft onderbehandeld in de westerse wereld, ook in België, en antihypertensieve behandelingen zouden dus intensiever moeten. Maar welke middelen aan welke dosis en in welke combinatie het best worden gebruikt, blijft nog steeds een open vraag.

Methode

Geraadpleegde bronnen

De auteurs zochten in Medline, de Cochrane Library en het Web of Science.

Geselecteerde bronnen

In de meta-analyse includeerde men 354 placebogecontroleerde RCT's die de verandering in bloeddruk onderzochten met gestandaardiseerde dosissen van thiaziden, β -blokkers, ACE-inhibitoren, angiotensine-II-receptorantagonisten en calciumantagonisten.

Bestudeerde populatie

In totaal ontvingen 39 879 patiënten een actieve behandeling en 15 817 patiënten kregen een placebo toegediend. Zij waren tussen 43 en 68 jaar oud en werden gedurende twee tot twaalf weken opgevolgd. De diastolische bloeddruk bij aanvang van de studies lag

tussen 87 en 106 mm Hg. Patiënten met een cardiovasculaire voorgeschiedenis waren uitgesloten.

Uitkomstmeting

Men berekende de gemiddelde gepoolde bloeddrukdaling (ten opzichte van placebo) en de prevalentie van ongewenste effecten volgens de gebruikte dosis als veelvoud van de standaarddosis.

Resultaten

De vijf klassen van antihypertensiva veroorzaakten een gelijkaardige bloeddrukdaling. De gemiddelde reductie over 24 uur bedroeg 9,1 mm Hg (95% BI 8,8 tot 9,3) voor de systolische en 5,5 mm Hg (95% BI 5,4 tot 5,7) voor de diastolische bloeddruk met een standaarddosis versus 7,1 mm Hg (95% BI 6,8 tot 7,5) systolisch en 4,4 mm Hg (95% BI 4,2 tot 4,6) diastolisch met de helft van de standaarddosis. De mate van bloeddrukdaling was afhankelijk van de bloeddruk bij aanvang van de studie. Voor elke 10 mm Hg toename van de bloeddruk bij aanvang was de daling door antihypertensiva systolisch gemiddeld 1 mm Hg en diastolisch 1,1 mm Hg groter. Uit vijftig RCT's die het effect van combinaties van antihypertensiva onderzochten, blijkt de som van de bloeddrukdalingen van twee antihypertensiva uit een verschillende klasse ongeveer gelijk te zijn aan de bloeddrukdaling door een vaste combinatie van beide medicamenten.

De ongewenste effecten van thiaziden, β -blokkers en calciumantagonisten waren duidelijk dosisafhankelijk.

