

Capecitabine-geïnduceerde toxiciteit: een uitkomstenonderzoek

S.U. Gonesh-Kisoensingh ^{a*}, J. Baan ^b, M.M.E.M. Bos ^b, W.S.C.J.M. van der Pol ^a, E. Meijer ^a, P.N.J. Langendijk ^a en A.G. Vulto ^c

^a Afdeling Ziekenhuisapotheek, Reinier de Graaf Groep, Delft.

^b Afdeling Interne Geneeskunde, Reinier de Graaf Groep, Delft.

^c Afdeling Ziekenhuisapotheek, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam.

* Huidig adres: Vakgroep Ziekenhuisfarmacie, Sint Lucas Andreas Ziekenhuis, Amsterdam. Correspondentie: s.gonesh@slaz.nl.

KERNPUNTEN

- De medisch oncologen in de Reinier de Graaf Groep ervoeren hogere toxiciteit van capecitabine dan ze op grond van literatuurgegevens hadden verwacht.
- Uit dit statusonderzoek blijkt dat de frequentie van toxiciteit van capecitabine in de praktijk hoog is, maar vergelijkbaar met de literatuurgegevens.
- Meer voorlichting aan de patiënt en preventief contact opnemen met de patiënt thuis, zouden ertoe kunnen leiden dat de patiënt de bijwerkingen anders beleeft en wellicht minder ernstige capecitabine-geïnduceerde toxiciteit ondervindt.

Inleiding

Capecitabine (Xeloda) is een orale prodrug van fluorouracil. Het wordt ingezet voor de behandeling van maligniteiten van het maagdarmkanaal en bij mammacarcinoom, als adjuvante behandeling zowel als bij gemetastaseerde ziekte [1]. Het orale gebruik van capecitabine is een groot voordeel, omdat het behandeling in de thuissituatie mogelijk maakt. Capecitabine wordt toegepast als monotherapie of in combinatie met andere cytostatica [1-3]. De meest voorkomende bijwerkingen zijn diarree, stomatitis, het handvoetsyndroom en moeheid. Sinds de introductie van capecitabine in Nederland is het aantal voorschriften gestegen van 300 in 2001 tot 62.600 in 2009 [Stichting Farmaceutische Kengetallen, persoonlijke mededeling].

Het is bekend dat de omstandigheden en uitkomsten in klinische onderzoeken kunnen verschillen van de omstandigheden en uitkomsten als het geneesmiddel in de dagelijkse praktijk wordt gebruikt [4]. De medisch oncologen in de Reinier de Graaf Groep ervaren hogere toxiciteit ten gevolge van capecitabine dan ze op grond van literatuurgegevens hadden verwacht. Deze ervaring vormde de aanleiding tot dit uitkomstenonderzoek. Het doel van dit onderzoek was het bepalen van de frequentie en de ernst van door capecitabine geïnduceerde toxiciteit in de dagelijkse klinische praktijk. Tevens werden determinanten voor het ontwikkelen van capecitabine-geïnduceerde toxiciteit bestudeerd.

ABSTRACT

Capecitabine-induced toxicity: an outcome study

OBJECTIVE

To determine the frequency and the severity of observed capecitabine-induced toxicity in daily practice in a two year period.

DESIGN

Retrospective cohort study.

METHODS

All patients ≥ 18 years with colorectal cancer, upper gastrointestinal tract cancer and breast cancer who were treated with capecitabine in the Reinier de Graaf Groep hospital, were selected. Their medical records were screened for maximum observed toxicity.

RESULTS

29% of all patients (n = 281) experienced some grade of toxicity. Grade 3 or 4 toxicity occurred in 30% of patients receiving monotherapy (n = 37) and in 45% of patients receiving combination therapy (n = 244). 4 patients died due to toxicity. Hospital admission due to toxicity occurred in 16% of patients receiving monotherapy and in 23% of patients receiving combination therapy.

CONCLUSION

The frequencies of toxicity and hospital admission due to toxicity are high but comparable to the numbers reported in the literature. The perceived safety of oral oncology drugs is not supported by our data of adverse events in daily practice.

Gonesh-Kisoensingh SU, Baan J, Bos MEM, van der Pol WSCJM, Meijer E, Langendijk PNJ, Vulto AG. Capecitabine-geïnduceerde toxiciteit: een uitkomstenonderzoek. PW Wetenschappelijk Platform. 2012;6:a1203.

Methoden

In een retrospectief cohortonderzoek is de medische status doorzocht van capecitabinegebruikers uit de Reinier de Graaf Groep. Dit is een topklinisch perifeer opleidingsziekenhuis met 500 bedden en een adherentiegebied van 300.000 inwoners. Uit de administratie van diagnose-behandelcombinaties (DBC's) zijn alle patiënten van 18 jaar of ouder geselecteerd met maligniteiten van het maagdarmkanaal of met mammacarcinoom in de periode 2006-2008. Aan de hand van de statussen is bekeken welke patiënten uit deze groep tussen 1 januari 2007 en 31 december 2008 behandeld zijn met capecitabine. Deze groep patiënten vormde onze onderzoekspopulatie.

Bij het doornemen van de statussen zijn, naast capecitabine-gereleerde toxiciteit, alle overige relevante parameters verzameld en

ingevoerd in een SPSS-database. In de status is genoteerd dat gegevens gebruikt zijn voor medisch-wetenschappelijk onderzoek. Hoewel het onderzoek niet WMO-plichtig is, is de Medisch Ethische Toetsingscommissie Zuidwest Holland wel geïnformeerd.

Gegevensanalyse

De maximale waargenomen toxiciteit is gescoord volgens de *Common terminology criteria for adverse events* versie 4 en is vervolgens onderverdeeld in graad 1/2 en graad 3/4 [5]. Er is ook gekeken naar toxiciteit die leidde tot ziekenhuisopname of sterfte. De frequentie van waargenomen toxiciteit is berekend door het aantal gevallen van nieuwe toxiciteit te delen door het aantal patiënten die behandeld zijn met capecitabine.

Alle statistische analyses zijn uitgevoerd met SPSS, versie 16. Voor de statistische analyse van de primaire eindpunten zijn de Mann-Whitney U-toets, de chi-kwadraattoets en Fisher's exact-test gebruikt. Een P-waarde < 0,05 werd als statistisch significant beschouwd. Voor de analyse van de determinanten is gebruikgemaakt van Spearman's rho-test voor de nierfunctie en de chi-kwadraat *linear-by-linear association* voor de leeftijd.

Resultaten

Uit de DBC-administratie zijn 570 patiënten geselecteerd met maligniteiten van het maagdarmkanaal of met mammacarcinoom. Van deze groep waren 281 patiënten behandeld met capecitabine: 37 met monotherapie en 244 met combinatietherapie. In tabel 1 zijn de basiskarakteristieken van de patiënten weergegeven.

Primair eindpunt

Van de 281 patiënten ontwikkelden 258 patiënten (92%) een vorm van toxiciteit. In tabel 2 zijn de frequenties opgenomen van de verschillende graden van toxiciteit. 4 patiënten (1%) zijn overleden ten gevolge van toxiciteit (graad 5), van wie 1 monotherapie met capecitabine kreeg.

Van de patiënten die monotherapie hebben gekregen, waren 6 (16%) opgenomen vanwege toxiciteit. In de combinatietherapiegroep waren 57 patiënten (23%) opgenomen vanwege toxiciteit. De voornaamste reden voor opname was mucositis, die in de meeste gevallen geleid had tot een combinatie van misselijkheid, stomatitis, abdominale krampen en diarree. Tabel 3 toont de frequenties van graad-3/4-bijwerkingen die het meest zijn waargenomen. In de monotherapiegroep is voor 27% van de patiënten toxiciteit de reden geweest om te stoppen met de chemotherapie; in de combinatietherapiegroep was toxiciteit voor 30% de stopreden.

Secundaire eindpunten

Analyse van de relatie tussen de leeftijd en de kans op toxiciteit wees uit dat naarmate de patiënt ouder is, er een groter risico is op het ontwikkelen van toxiciteit (chi-kwadraat *linear-by-linear association* 0,019).

De gevonden correlatiecoëfficiënt bij de analyse tussen de toxiciteit en de nierfunctie is $-0,053$ ($P = 0,375$). Dit betekent dat er geen verband is tussen de nierfunctie en de geobserveerde toxiciteit. Over andere comedicatie dan cytostatica kan, vanwege te kleine groepen, geen uitspraak worden gedaan wat betreft de ontwikkeling van toxiciteit.

TABEL 1

Patiëntkarakteristieken (N = 281)

	n (%) of gemiddelde ± standaarddeviatie
Geslacht	
• man	132 (47%)
• vrouw	149 (53%)
Leeftijd in jaren	64 ± 10
Lichaamsoppervlak in m ²	1,86 ± 0,18
Creatinineklaring in ml/min	84 ± 25
Woonsituatie	
• woont alleen	39 (14%)
• woont niet alleen	190 (68%)
• onbekend	52 (19%)
Type maligniteit	
• colorectaal carcinoom	166 (59%)
• carcinoom in het bovenste gedeelte van het maagdarmstelsel	75 (27%)
• mammacarcinoom	39 (14%)
• onbekend	1 (0%)
Metastasen	
• ja	174 (62%)
• nee	107 (38%)
Indicatie behandeling	
• neo-adjuvante behandeling	56 (20%)
• adjuvante behandeling	85 (30%)
• palliatieve behandeling	140 (50%)
Chemotherapie	
• monotherapie	37 (13%)
• combinatietherapie	244 (87%)
Totale dosis capecitabine in mg	1996 ± 192
Dosisaanpassing: percentage van dosis/m ² bij de start	97 ± 10
Comorbiditeit	
• cardiale voorgeschiedenis	51 (18%)
• diabetische voorgeschiedenis	39 (14%)
• pulmonaire voorgeschiedenis	35 (12%)
• hypertensie	67 (24%)
• vasculair lijden	14 (5%)
• embolie in voorgeschiedenis	26 (9%)
Comedicatie*	
• A02: middelen bij zuurgerelateerde afwijkingen	109 (39%)
• A10: diabetesmiddelen	37 (13%)
• B01: antithrombotica	63 (22%)
• C03: diuretica	29 (10%)
• C07: bètablokkers	59 (21%)
• C09: middelen aangrijpend op het renine-angiotensinesysteem	58 (21%)
• C10: antilipaemica	41 (15%)
• M01: anti-inflammatoire en antireumatische middelen	30 (11%)
• N02: analgetica	44 (16%)
• N05: psycholeptica	29 (10%)

* Comedicatie is in de tabel opgenomen wanneer ten minste 10% van de patiënten het middel gebruikte

TABEL 2

Frequenties van toxiciteit

	Monotherapie (n = 37)	Combinatietherapie (n = 244)
Geen toxiciteit	7 (19%)	16 (7%)
Graad 1	18 (49%)	148 (61%)
Graad 2	21 (57%)	145 (59%)
Graad 3	10 (27%)	96 (39%)
Graad 4	1 (3%)	25 (10%)
Graad 5 (= sterfte)	1 (3%)	3 (1%)

Beschouwing

De indruk van de oncologen dat ze meer toxiciteit waarnemen, is mogelijk te verklaren doordat capecitabine een 'pil' is en daardoor gezien wordt als minder toxisch dan intraveneuze cytostatica. In de monotherapiegroep hebben zowel handvoetsyndroom (toxiciteit graad 3/4) als gastro-intestinale toxiciteit (misselijkheid, braken) een frequentie van 11%, vergelijkbaar met 8-17% respectievelijk 13-33% in de literatuur. Graad-3/4-mucositis is in dit uitkomstenonderzoek echter vaker waargenomen (8%) dan in de literatuur (2-5%) [3, 6-8].

Aangezien in dit onderzoek de aantallen per kuur te klein zijn om per kuurcombinatie een goede vergelijking met de literatuur te maken, is de groep met combinatietherapie als geheel vergeleken met de literatuur. Graad-3/4-mucositis komt in dit onderzoek voor met een frequentie van 15%. In de literatuur wordt mucositis genoemd met frequenties van ongeveer 5% [7, 8]. Beenmergsuppressie is bij 7% van de patiënten waargenomen, waar in de literatuur beenmergsuppressie wordt gemeld bij 6-32% van de patiënten met combinatietherapie [7].

In de combinatietherapiegroep wordt meer toxiciteit waargenomen (onder andere mucositis, moeheid, obstipatie en polyneuropathie) dan in de monotherapiegroep. Dit is volgens verwachting, aangezien een combinatiekuur van meerdere cytostatica een groter risico geeft op toxiciteit. Met een bijna twee keer zo hoog percentage meldingen in de monotherapiegroep als in de combinatietherapiegroep, is ook in dit uitkomstenonderzoek gebleken dat het handvoetsyndroom een specifieke bijwerking van capecitabine is.

Ten gevolge van toxiciteit zijn 4 patiënten (1%) overleden, tegen 2-8% in de registratiestudies [6].

Van de patiënten die monotherapie hebben gekregen (n = 37), was 16% opgenomen vanwege toxiciteit. In de combinatietherapiegroep (n = 244) was 23% opgenomen vanwege toxiciteit. De voornaamste reden voor opname was mucositis. In de registratiestudies was gemiddeld 18% van de patiënten opgenomen ten gevolge van toxiciteit [6].

Het grootste verschil tussen de hier waargenomen toxiciteit en de meldingen in de literatuur is de frequentie van gastro-intestinale toxiciteit. Mucositis bestaat voornamelijk uit diarree, abdominale krampen, braken en stomatitis. In de verschillende studies worden deze bijwerkingen apart gescoord. Dit kan verklaren waarom in dit

TABEL 3

Frequenties van bijwerkingen graad 3 en 4 [□]

	Monotherapie (n = 37) [□]	Combinatietherapie (n = 244)
Handvoetsyndroom	4 (11%)	16 (7%)
Mucositis	3 (8%)	36 (15%)
Moeheid	2 (5%)	15 (6%)
Misselijkheid / braken	3 (8%)	13 (5%)
Diarree	1 (3%)	6 (2%)
Beenmergdepressie	1 (3%)	16 (7%)
Polyneuropathie	1 (3%)	14 (6%)
Trombo-embolische bijwerking	0	7 (3%)
Cardiale bijwerking	0	5 (2%)
Obstipatie	0	7 (3%)
Anders	2 (5%)	17 (7%)

[□] Er zijn geen significante verschillen gevonden tussen monotherapie en combinatietherapie (chi-kwadraat-toets; waar deze niet kon worden toegepast: Fisher's exact-test).

onderzoek, waar de oncologen deze bijwerkingen in de praktijk vaak samennamen en scoorden als mucositis, lagere frequenties worden gevonden van diarree, abdominale krampen, braken en stomatitis.

Een mogelijke verklaring voor andere verschillen in waargenomen frequenties in vergelijking met literatuurgegevens, kan onvolledige statusvoering zijn.

Bij oudere patiënten neemt het risico op toxiciteit toe. Een verklaring hiervoor kan zijn dat de algehele lichamelijke conditie bij oudere patiënten slechter is.

Tussen patiënten met een goede nierfunctie en patiënten met een slechte nierfunctie is geen significant verschil gevonden in waargenomen toxiciteit. De startdosering wordt echter aangepast indien de klaring kleiner is dan 50 ml/min. Dit is een indirecte aanwijzing dat deze dosisaanpassing terecht lijkt te zijn.

Beperkingen

De belangrijkste beperking van dit onderzoek is het retrospectieve karakter ervan. Doordat de mate van statusvoering afhankelijk is van de oncoloog, is er kans op incomplete rapportage en daardoor op onderschatting van de bijwerkingen.

Daarnaast is de groep met capecitabine als monotherapie vrij klein, waardoor het lastig is capecitabine-specifieke bijwerkingen te benoemen.

De therapietrouw van de patiënt is in dit onderzoek niet meegenomen, hoewel die van invloed kan zijn op de frequentie van toxiciteit. Uit ander onderzoek is gebleken dat ongeveer 25% van de capecitabinegebruikers therapie-ontrouw is [9].

Ten slotte kan onder- of overrapportage door de patiënt zelf ook een vertekend beeld van de opgetreden toxiciteit geven.

Conclusies

Dit statusonderzoek wijst uit dat de frequentie van toxiciteit ten gevolge van capecitabine in de dagelijkse praktijk hoog is, maar vergelijkbaar met de literatuurgegevens. Met meer voorlichting aan de patiënt met betrekking tot de te verwachten toxiciteit en met preventief contact met de patiënt thuis, zou bereikt kunnen worden dat de patiënt een andere beleving heeft wat betreft de bijwerkingen en wellicht minder ernstige capecitabine-geïnduceerde toxiciteit ondervindt. Capecitabine is en blijft per slot van rekening chemotherapie met de daaraan inherente toxiciteit.

Gebaseerd op de registratielezing van S. Gonesh-Kisoensingh.

Met dank aan dr. W.C.J. Hop, statisticus in het Erasmus Medisch Centrum, voor zijn bijdragen en adviezen met betrekking tot methodologie en statistiek.

LITERATUUR

1. Xeloda. Summary of product characteristics. Welwyn Garden City: Roche; 2001/2006. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000316/WC500058151.pdf. Geraadpleegd 2009 jan.
2. Walko CM, Lindley C. Capecitabine: a review. *Clin Ther*. 2005;27(1):23-44.
3. Ajani J. Review of capecitabine as oral treatment of gastric, gastroesophageal, and esophageal cancers. *Cancer*. 2006;107(2):221-31.
4. Bombardier C, Maetzel A. Pharmacoeconomic evaluation of new treatments: efficacy versus effectiveness studies? *Ann Rheum Dis*. 1999;58 Suppl 1:182-5.
5. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) and Common Toxicity Criteria (CTC). Bethesda: Cancer Therapy Evaluation Program; 2010. http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_v40.
6. Xeloda. Scientific discussion. London: European Medicines Agency; 2005. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000316/WC500058145.pdf. Geraadpleegd 2009 jan.
7. Saif MW, Katirtzoglou NA, Syrigos KN. Capecitabine: an overview of the side effects and their management. *Anticancer Drugs*. 2008;19(5):447-64.
8. Rothenberg ML, Cox JV, Butts C, et al. Capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus 5-fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin (FOLFOX-4) as second-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III noninferiority study. *Ann Oncol*. 2008;19(10):1720-6.
9. Ruddy K, Mayer E, Partridge A. Patient adherence and persistence with oral anticancer treatment. *CA Cancer J Clin*. 2009;59(1):56-66.

NEDERLANDS FARMACEUTISCH ONDERZOEK IN DE INTERNATIONALE LITERATUUR

Zowel indicatie- als medicatiegegevens nodig om arteriële vaataandoeningen te vinden

Wilma Denneboom

Patiënten met arteriële vaataandoeningen behoren behandeld te worden volgens de geldende farmacotherapeutische standaarden. Om te controleren of al deze patiënten optimaal behandeld worden, lijkt het zinvol een selectiemethode te ontwikkelen waarmee ze opgespoord kunnen worden. In de hier beschreven studie is gekeken op welke wijze het grootste aandeel patiënten geselecteerd kan worden vanuit het huisartsinformatiesysteem: op basis van vastgelegde indicaties in het huisartsendossier, op basis van voorschriften voor trombocytenaggregatieremmers (TAR) of met een combinatie van beide.

Voor deze studie zijn alle elektronische patiëntendossiers geanalyseerd van 45 huisartsenpraktijken die aangesloten zijn op het Landelijk Informatie Netwerk Huisartsenzorg (LINH). LINH omvatte in de onderzoeksperiode 85 huisartsenpraktijken die allemaal op continue basis hun praktijkgegevens betreffende aandoeningen (diagnoses gecodeerd volgens de International Classification of Primary Care), aantallen contacten, geneesmiddelvoorschriften en verwijzingen vastlegden in hun elektronisch patiëntendossier. De 45 praktijken zijn geselecteerd omdat ze hun gegevens het meest consistent vastlegden. Alle patiënten met een cardiovasculaire aandoening, cardiovasculaire symptomen of cardiovasculaire medicatie zijn in de studie geïncludeerd.

Van de 7280 geselecteerde patiënten bij wie een harde indicatie voor een TAR in het huisartsendossier was vastgelegd, kon 64,8% geïdentificeerd worden op basis van TAR-gebruik. Van de patiënten

met een vastgelegde harde indicatie voor TAR's, maar zonder TAR-gebruik, gebruikte 28,9% een vitamine K-antagonist. Van de 8718 patiënten die een TAR gebruikten, kon 65,3% geïdentificeerd worden op basis van een harde of mogelijke indicatie voor TAR's zoals vermeld in het huisartsendossier.

Vrouwelijke patiënten, patiënten onder de 60 en patiënten met een vastgelegde indicatie angina pectoris of diabetes hebben een relatief grote kans niet geïdentificeerd te worden op basis van TAR-voorschriften. Om alle patiënten met arteriële vaataandoeningen in de eerste lijn te kunnen identificeren, is het nodig in het huisartsendossier vastgelegde indicaties en het gebruik van TAR's te combineren. Extra aandacht is nodig voor patiënten die TAR's gebruiken zonder dat hiervoor een indicatie in het huisartsendossier is vermeld. Voor deze patiënten zal per geval bekeken moeten worden in hoeverre de therapie (nog?) nodig is of dat het huisartsendossier aangepast moet worden.

van de Steeg-van Gompel CH, Wensing M, Braspenning J, De Smet PA. The usefulness of antiplatelet prescriptions for the identification of patients with atherothrombosis in primary care: a Dutch cross-sectional study. *J Eval Clin Pract*. 2011 juni 28. [online prepublicatie]

Denneboom W. Zowel indicatie- als medicatiegegevens nodig om arteriële vaataandoeningen te vinden. *PW Wetenschappelijk Platform*. 2012;6:e1206.