

## RIBOCICLIB BIJ BORSTKANKER

dr F. Warnders, mw dr L.L. Krens

Het is te verwachten dat het Ge-Bu aandacht besteedt aan nieuwe geneesmiddelen die na (recente) registratie veelvuldig gebruikt gaan worden. Aandacht voor een nieuw geneesmiddel als ribociclib lijkt dan minder logisch. Het middel wordt gebruikt bij uitgezaaide borstkanker, altijd in combinatie met een aromataseremmer of met een anti-oestrogeen. Hoewel voorgeschreven door oncologen kunnen vele andere niet-oncologische zorgverleners te maken krijgen met voors en tegens van dit soort, over het algemeen, zeer dure medicatie. De toepassing van het ook kostbare ribociclib, mits juist geïndiceerd, staat in de oncologische praktijk niet ter discussie. Ribociclib krijgt in dit artikel uiteindelijk een Ge-Bu-pilwaardering van '+/-', omdat van het middel alleen een progressievrije overleving van ca. 9 maanden is aangetoond als het gecombineerd wordt met antihormoonmiddelen. Voor een verbeterde totale overleving is nog onvoldoende bewijs. Daarnaast is beter opgezet onderzoek naar kwaliteit van leven gewenst.

### Ge-Bu Plaatsbepaling

- **Registratieonderzoeken laten van ribociclib in combinatie met hormonale therapie een ca. 9 maanden langere progressievrije overleving zien bij vrouwen met lokaal gevorderd of gemetastaseerd borstkanker in vergelijking met anti-hormoonmiddelen alleen.**
- **Er kunnen nog geen conclusies getrokken worden over het effect op de totale overleving van het toevoegen van ribociclib aan antihormoonmiddelen vanwege de te korte follow-up van de onderzoeken ernaar.**
- **Er dient in de praktijk rekening gehouden te worden met de bevinding dat in de registratieonderzoeken bij meer dan 50% van de patiënten een dosisverlaging van ribociclib nodig was vanwege bijwerkingen.**
- **Het kostbare ribociclib krijgt voor dit moment een Ge-Bu-pilwaardering van '+/-' omdat het bij behandeling van invasieve borstkanker alleen een bewezen meerwaarde heeft wat betreft een langere progressievrije overleving, maar vooralsnog niet voor totale overleving of een betere kwaliteit van leven.**

### Geen alledaags Ge-Bu-onderwerp

Dit is één van de eerste keren dat in het Ge-Bu uitgebreid aandacht wordt besteed aan een (nieuw) geneesmiddel dat oncologen voorschrijven bij de behandeling van kanker. Dit artikel is geschreven omdat niet-oncologische specialisten, (ziekenhuis)apothekers, huisartsen en andere zorgverleners betrokken kunnen zijn bij de afleveringen en het directe gebruik van dit soort geneesmiddelen door de patiënt. Vragen over werkzaamheid en bijwerkingen of over het inschatten van uiteindelijke voor- of nadelen van een dergelijke therapie kunnen ook aan hen worden gesteld. Dit artikel geeft inzicht in het type onderzoek dat gedaan wordt naar dure oncologische middelen als ribociclib en het proces voorafgaand aan de toelating tot de markt.

Een oorzakelijke behandeling met volledige genezing (curatief) is bij lokaal gevorderd mammacarcinoom in sommige gevallen en bij gemetastaseerd mammacarcinoom veelal niet mogelijk. De behandeling is dan alleen palliatief (chirurgisch, radiotherapeutisch en medicamenteus), dus niet gericht op genezing maar op stabilisatie van de ziekte. Verminderen van ziektegerelateerde symptomen, optimaliseren van de levenskwaliteit en verlengen van de overleving zijn hierbij de belangrijkste doelen.

Omdat ribociclib een nieuw geneesmiddel betreft zal het artikel afgesloten worden met een Ge-Bu-pilwaardering.

#### Commissie BOM

Gezien de vele nieuwe geneesmiddelen binnen de oncologie heeft de Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO) de commissie BOM aangesteld die deze nieuwe middelen beoordeelt. Deze commissie heeft het volgende doel: 'de klinische waarde van nieuwe geregistreerde geneesmiddelen, behandelmethoden en behandelindicaties op het gebied van de medische oncologie te beoordelen'. Daarmee beoogt deze commissie tot een betere landelijke afstemming te komen binnen de

## I · N · H · O · U · D

**Ribociclib bij borstkanker** 25

**Hydrochloorthiazide en huidkanker. Waarschuwing ter discussie?** 32

beroepsgroep aangaande het toepassen van nieuwe en vaak kostbare geneesmiddelen in de oncologische praktijk.

#### **PASKWIL criteria**

De door de commissie BOM meegenomen overwegingen bij de beoordeling van de waarde van een nieuw geneesmiddel worden opgesomd in de PASKWIL criteria. Bij deze criteria worden de effectiviteit op de totale en de progressievrije overleving, de omvang van de effectiviteit volgens de Magnitude of Clinical Benefit Scale van de European Society of Medical Oncology (ESMO-MCBS), de hoeveelheid bijwerkingen, de kwaliteit van leven, de behandellast en de kosten bij de beoordeling meegenomen (meer informatie: [www.nvmo.org/wp-content/uploads/2016/12/PASKWIL-criteria-2016.pdf](http://www.nvmo.org/wp-content/uploads/2016/12/PASKWIL-criteria-2016.pdf)).

#### **Positief behandeladvies ribociclib, vooruitlopend op later geleverd bewijs**

Het verschil in mediane progressievrije overleving (primaire uitkomstmaat voor bewijs van werkzaamheid) was niet te berekenen bij de eerste registratiestudie van ribociclib (MONALEESA-2). De commissie BOM gaf op basis van de PASKWIL-criteria wel alvast een positief behandeladvies voor borstkankerpatiënten met ER-positieve/HER2-negatieve tumoren. Bij de tweede interim-analyse van de MONALEESA-2-studie werd later het bewijs van een langere mediane progressievrije overleving wel geleverd (zie hoofdstuk).

### **Borstkanker medicamenteus behandelen**

#### **Aangrijpingspunten geneesmiddelen**

Binnen de medicamenteuze behandeling van mammapcarcinoom wordt voor de verschillende tumorsoorten een onderverdeling gemaakt op basis van aangrijpingspunten van de verschillende geneesmiddelen:<sup>1</sup>

1. *Hormoonreceptorpositieve* borsttumoren met oestrogenreceptoren (ER) en/of progesteronreceptoren (PR)
2. *HER2-positieve* tumoren (HER2 = humane epidermale-groefactorreceptor 2)
3. *Triple negatieve* tumoren die ER-, PR- en HER2-negatief zijn.

Bij 65% van de patiënten met een mammapcarcinoom is er sprake van een ER-positieve/HER2-negatieve tumor. Dit is het type tumor waar het in dit artikel overgaat.

#### **Ribociclib, een nieuw duur middel voor borstkanker**

Ribociclib is recent in Nederland geregistreerd voor de behandeling van vrouwen met lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker (ER-positief/HER2-negatief) in combinatie met een oestrogenproductieverminderende

aromataseremmer (b.v. letrozol) of het anti-oestrogen fulvestrant.<sup>2</sup> Discussies over de hoge kosten van dure oncologische middelen als ribociclib zijn gebaat bij een goede beschouwing over de werkzaamheid, bijwerkingen, kwaliteit van leven en overleving. Daaraan probeert dit artikel een bijdrage te leveren. Palbociclib en abemaciclib, uit dezelfde geneesmiddelengroep als ribociclib, worden buiten beschouwing gelaten.

#### **Begrippen**

**Adjuvante behandeling:** de behandeling na chirurgie of bestraling van de primaire tumor, om de groei van eventueel achtergebleven tumorcellen of micro-metastasen te remmen.

**Chemotherapie:** chemotherapie is behandeling met cytostatica, hierdoor worden tumorcellen geremd of gedood.

**Eerstelijnsbehandeling:** de behandeling die binnen de integrale behandeling als eerste stap wordt ingezet.

**Endocriene therapie:** endocriene therapie wordt ook wel anti-hormonale therapie genoemd. Hierbij worden geneesmiddelen gebruikt die de aanmaak van bepaalde hormonen remmen of hun invloed verminderen. Endocriene therapie heeft alleen effect bij een hormoongevoelige tumor.

**Neo-adjuvante behandeling:** de behandeling voorafgaand aan bestraling of chirurgie van een primaire tumor. Doel van de therapie is de tumor kleiner te maken, zodat minder weefsel hoeft te worden bestraald of weggenomen. Een tweede doel is om bij het individu de respons van de tumor op een behandeling in te kunnen schatten.

**Palliatieve behandeling:** behandeling om metastasen te laten slinken en verdere groei en verspreiding te remmen. Doel is om symptomen te verminderen en de kwaliteit van leven te verhogen.

**RECIST - criteria:** door een onafhankelijke commissie opgestelde beoordelingscriteria voor vaste tumoren bedoeld om een zo objectief en gestandaardiseerd mogelijke beoordeling van de respons op een behandeling te bewerkstelligen.<sup>3</sup>

**Tweede- en verderelijnsbehandeling:** behandeling die (binnen de integrale behandeling) wordt toegepast wanneer de eerstelijnsbehandeling (primaire behandeling) en eventueel de tweedelijnsbehandeling (daaropvolgende behandeling) niet of niet langer effectief zijn.

**Viscerale metastasen:** uitzaaiingen in de viscerale organen zoals lever en longen.

#### **Endocriene behandeling borstkanker**

Naast eventuele chirurgie worden ER-positieve/HER2-negatieve tumoren ook systemisch behandeld.

De eerstelijnsbehandeling (in de oncologie de eerste stap in de integrale behandeling van de desbetreffende kanker) is endocrien, ook wel anti-hormonale therapie genoemd. Hierbij worden geneesmiddelen gebruikt die de aanmaak van bepaalde hormonen remmen, of hun invloed verminderen. Chemotherapie wordt bij voorkeur bewaard voor een later stadium van de ziekte, wanneer er resistentie blijkt tegen endocriene therapie. Echter bij snelle progressie en bij ernstige en uitgebreide viscerale metastasen heeft chemotherapie de voorkeur als eerstelijnsbehandeling boven endocriene therapie.<sup>4</sup> Het doel van eerstelijns endocriene therapie is het tegengaan van de pro-oncogene effecten van het lichaamseigen oestrogeen door remming van de productie en/of het antagoneren van de oncogene effecten. Oestrogenen kunnen hormoongevoelige borstkankercellen namelijk aanzetten tot celdeling en -groei. Hiertegen bestaan verschillende geneesmiddelen: steroidale en niet-steroidale aromataseremmers en anti-oestrogenen. Al deze middelen kunnen worden gecombineerd met oncolytica die tumorcelgroei aanvullend kunnen remmen, waaronder het in dit artikel te bespreken ribociclib.

Bij de behandeling van premenopauzale patiënten met een nog relatief hoge oestrogeenproductie worden, naast endocriene middelen en/of oncolytica, geneesmiddelen toegevoegd om de ovariële oestrogeenproductie te onderdrukken of vindt ovariëctomie plaats. Hierdoor dalen de oestrogeen- en progesteronspiegels tot postmenopauzale waarden.

### Eerstelijnsbehandeling borstkanker

De optimale volgorde voor het inzetten van de verschillende endocriene geneesmiddelen hangt af van de leeftijd, menopauzale status en de endocriene voorbehandeling van de patiënt. De eerstelijnsmiddelen die ingezet kunnen worden zijn: aromataseremmers en anti-oestrogenen. De aromataseremmers zijn in te delen in de steroidale aromataseremmers (letrozol en anastrozol) en de niet-steroidale aromataseremmers (exemestaan). Als er resistentie is ontwikkeld tegen één van beide groepen kan als eerste een aromataseremmer uit de andere groep worden geprobeerd.

De aromataseremmers (anastrozol, exemestaan en letrozol) blokkeren de productie van oestrogenen bij postmenopauzale vrouwen door remming van het enzym aromatase. Dit enzym stimuleert de aanmaak van oestrogenen uit het androgeen hormoon androsteendion. Dit gebeurt in perifere weefsels zoals vetweefsel, spieren en de lever en in borsttumoren. Mogelijk zijn daarnaast ook andere werkingsmechanismen van aromataseremmers effectief in het bestrijden van borstkanker, zoals de inductie van de apoptose, onderdrukking van de expressie van oncogenen en groeifactoren, en beïnvloeding van de celcyclus. Voor de menopauze wordt het oestrogeen estradiol grotendeels geproduceerd

door de ovaria. Voor de menopauze is het gebruik van alleen aromataseremmers daarom onvoldoende effectief gebleken om de oestrogeenspiegels te reduceren naar het postmenopauzale niveau.

De anti-oestrogenen (tamoxifen en fulvestrant) binden zich competitief aan de oestrogeenreceptoren in hormoongevoelige borsttumoren en hebben een antagonistische werking. Tamoxifen is echter ook een partiële agonist en heeft daardoor nog enige stimulerende werking op de oestrogeenreceptoren. De remmende werking op tumorgroei wordt, naast het anti-oestrogene effect, mogelijk ook veroorzaakt door andere mechanismen.

De gebruikelijke duur van een, in opzet curatieve, behandeling met aromataseremmers of anti-oestrogenen is 5 jaar. Als palliatieve behandeling worden deze middelen gebruikt zolang de tumor op de behandeling reageert en de patiënt deze verdraagt.

### Tweede- en verderelijnsbehandeling borstkanker

Na het falen van deze eerstelijnsbehandeling kan als tweedelijnskeuze één van de nog niet gebruikte eerstelijnsmiddelen worden gekozen. Daarnaast kan de aromataseremmer exemestaan in combinatie met everolimus worden toegepast. Everolimus remt het mTOR (mammalian Target Of Rapamycin)-eiwit. Indien borstkanker ongevoelig wordt voor hormoontherapie kan het zijn dat dit mTOR-eiwit, dat zelf tumorgroei kan stimuleren, overactief wordt. Het gebruik van everolimus bij hormoonresistente borstkanker kan de tumorcellen weer gevoelig maken voor aromataseremming en daardoor resulteren in het verder uitstellen van ziekteprogressie.<sup>5</sup>

### Ribociclib bij resistentie tegen endocriene therapie

Het probleem bij de behandeling van ER-positieve/HER2-negatieve mammacarcinomen met aromataseremmers en anti-oestrogenen is de hoge mate van resistentie die uiteindelijk optreedt. Ribociclib, een zogenoemde CDK4/6-remmer (zie kader), kan een resistente tumor weer gevoeliger maken voor aromataseremmers en anti-oestrogenen. Hierdoor blijft een behandeling met aromataseremmers en anti-oestrogenen langer effectief.

### Mechanisme resistentieontwikkeling tegen endocriene geneesmiddelen bij borstkanker

Aromataseremmers en anti-oestrogenen verminderen de activatie van specifieke oestrogeenreceptoren en remmen zo de oestrogeeneffecten die de borstkankerceldeling stimuleren. Resistentie tegen deze middelen kan ontstaan door een verhoogde activiteit van de enzymen CDK4 en CDK6 (cycline afhankelijke kinasen 4 en 6). De snelheid waarmee dit gebeurt varieert en blijft in enkele

gevallen geheel uit. De enzymen CDK4 en CDK6 vormen een complex met cycline-D, dat normaliter zorgt voor activering van het retinablastoma-eiwit, dat op zijn beurt celdelingen stimuleert.<sup>6, 7</sup> Ribociclib remt de verhoogde CDK4/6-activiteit en daarmee de cycline-D-complexvorming en uiteindelijk de kankerceldeling.

### Uitkomstmaten oncologie

Binnen de oncologie worden verschillende uitkomstmaten toegepast. Wanneer genezing het doel is worden andere uitkomstmaten toegepast dan in de palliatieve setting. Het doel van een effectieve curatieve behandeling is overleving en de kwaliteit van leven. In de palliatieve setting zijn de kwaliteit van leven en de verlenging van de overleving de belangrijkste maten.

Voor de in de oncologie veel gebruikte eindpunten geldt een zekere hiërarchische volgorde:

- 1 **Progressievrije overleving:** de mediane tijd tot progressie van de ziekte
- 2 **Totale overleving** (overall survival): de mediane tijd tot overlijden
- 3 **Totale responspercentage** (response rate): het aantal patiënten dat reageert op een behandeling. In het onderzoeksprotocol van de survivalanalyse wordt vastgelegd hoe dit wordt gedefinieerd: als er een gedeeltelijke respons is of een complete remissie van de ziekte.

Overleving is soms lastig te beoordelen omdat met name in latere stadia verschillende behandelingen naast elkaar worden ingezet, of er gekozen kan worden voor een andere behandeling. Daarnaast duurt het soms lang voordat het eindpunt 'totale overleving' wordt bereikt. Daarom wordt soms voor het surrogaateindpunt progressievrije overleving gekozen. In de MONALEESA-studies is dit ook het geval. Het middel werd al geregistreerd voordat de resultaten met betrekking tot de totale overleving bekend waren.<sup>8</sup>

Vaak wordt er ook nog een hazard ratio met betrouwbaarheidsintervallen gepresenteerd om een goed beeld te kunnen geven van de winst en om voor eventuele confounders te kunnen corrigeren. In de oncologie wordt vaak een hazard ratio van  $\leq 0,7$ , dus een relatieve winst van  $\geq 30\%$ , als klinisch relevant geaccepteerd.

In de palliatieve setting is de gezondheidsgelateerde **Quality of Life** (QoL) een belangrijke uitkomstmaat. In studies wordt deze maat niet altijd meegenomen. Vaak wordt er wel geprobeerd een afweging te maken van het te verwachten effect van de behandeling en de impact, zoals opname en te verwachten toxiciteit. Er kan echter een

behoorlijk verschil zitten tussen wat patiënten of artsen rapporteren met betrekking tot het aantal bijwerkingen en de ernst daarvan.<sup>1</sup> Hierdoor is verder onderzoek nodig naar een methode om de gezondheidsgelateerde QoL goed te kunnen vastleggen.<sup>1</sup>

## Registratieonderzoeken

### Ribociclib-letrozol bij postmenopauzale vrouwen

In een gerandomiseerd dubbelblind onderzoek is de effectiviteit en veiligheid van ribociclib, toegevoegd aan de aromataseremmer letrozol, vergeleken met placebo plus letrozol, bij postmenopauzale patiënten met gemetastaseerde ER-positieve/HER2-negatieve borstkanker.<sup>8</sup> De patiënten zijn behandeld in vier wekelijkse cycli tot het moment dat de kanker weer verder is gaan groeien (tot progressie van de ziekte). De eerste 21 dagen werd de combinatie gegeven en in de stopweek daarna alleen letrozol. Patiënten werden geïncludeerd indien zij nog niet eerder systemisch behandeld waren. De primaire uitkomstmaat was de mediane progressievrije overleving in maanden, en werd eveneens uitgedrukt in een hazard ratio. De secundaire uitkomstmaten waren de totale overleving, het totale responspercentage (response rate) en veiligheid. Respons werd vastgesteld op basis van de RECIST-criteria (zie kader).

**Onderzoeksnaam:** MONALEESA-2

**Soort onderzoek:** gerandomiseerd dubbelblind placebogecontroleerd fase 3-onderzoek, uitgevoerd in verschillende onderzoekscentra

**Financiering:** het onderzoek werd gesponsord door Novartis Pharmaceuticals (producent ribociclib)

**Belangenverstrengeling:** 24 van de 37 auteurs

**Insluitingscriteria:** postmenopauzale vrouwen met lokaal bewezen ER-positieve/HER2-negatieve gemetastaseerde borstkanker of een recidief die nog niet eerder daarvoor met systemische therapie zijn behandeld

**Belangrijke uitsluitingscriteria:** eerdere oncologische behandeling met CDK4/6-remmers, systemische chemotherapie, endocriene therapie, eerdere behandeling met niet-steroidale aromataseremmers, ziektevrije periode  $< 12$  maanden voorafgaand aan de studie, inflammatoire borstkanker, metastasen in het centrale zenuwstelsel, cardiale voorgeschiedenis (incl. QTc-interval verlenging), maagdarmkanaalproblemen die kunnen leiden tot een veranderde biologische beschikbaarheid van geneesmiddelen en het gebruik van QTc-interval-verlengende medicatie

**Primaire uitkomstmaat:** mediane progressievrije overleving in maanden, bepaald volgens de RECIST-criteria

**Powerberekening:** 302 patiënten moesten ziekteprogressie laten zien of moesten overlijden om een hazard ratio van 0,67 te kunnen aantonen met een power van 93,5% en een  $\alpha$  van 0,05. Een

interimanalyse was vooraf gepland indien 211 van de 302 patiënten waren overleden danwel ziekteprogressie lieten zien. Superioriteit zou dan aangetoond kunnen worden bij een hazard ratio  $\leq 0,56$  met  $p < 1,29 \times 10^{-5}$

**Onderzoeksduur:** 24 maanden

**Randomisatie:** 1:1 randomisatie tussen ribociclib (600 mg/dag) en placebo gecombineerd met de aromataseremmer letrozol (2,5 mg/dag). De combinatie van letrozol met ribociclib/placebo werd 3 weken gegeven, waarna 1 week alleen letrozol werd gegeven (stopweek). Er vond stratificatie plaats op de aan- en afwezigheid van lever- en/of longmetastasen

**Analyse van de resultaten:** intention-to-treat

**Aantal patiënten:** in totaal 668, 334 in de ribociclib plus letrozol groep en 334 in de placebo plus letrozol groep

**Patiëntkenmerken:** de gemiddelde leeftijd was 62 jaar. Bij 34% van de patiënten werd de ziekte nieuw gediagnosticeerd in een vergevorderde dan wel gemetastaseerde fase. 397 patiënten (59,4%) kenden een progressievrije periode van meer dan 24 maanden

**Trialregistratienummer:** NCT01958021

Er werd een (geplande) interimanalyse uitgevoerd nadat 211 patiënten ziekteprogressie lieten zien of waren overleden. In de ribociclib/letrozol-groep kon de mediane progressievrije overleving nog niet worden bepaald vanwege een te laag aantal gevallen van ziekteprogressie of overlijden (95% BI=19,3 maanden - niet te bepalen). In de placebo/letrozol-groep waren de aantallen al wel voldoende en werd een mediane progressievrije overleving van 14,7 maanden gevonden (13,0 - 16,5). De bijbehorende hazard ratio was 0,56 (0,43 - 0,72). Als gevolg van bijwerkingen werd bij 53,9% van de patiënten de dosering in de ribociclib/letrozol-groep verlaagd versus 7,0% in de placebo/letrozol-groep. Het totale responspercentage in de ribociclib/letrozol-groep was 40,7% en in de placebo/letrozol-groep 27,5%. Tot het moment van de eerste interimanalyse waren er te weinig patiënten overleden om iets te kunnen concluderen over het effect op de totale overleving van het toevoegen van ribociclib aan letrozol.

### **Ribociclib-letrozol bij postmenopauzale vrouwen (1e update registratieonderzoek)**

Recentelijk zijn in een update nieuwe gegevens gepubliceerd van de MONALEESA-2 studie (tweede interimanalyse).<sup>9</sup> De mediane duur van de follow-up in de studie was op dat moment 26,4 maanden, waardoor een mediane progressievrije overleving in de ribociclib/letrozol-groep berekend kon worden (25,3 maanden, 95% BI=23,0-30,3). Deze progressievrije overleving was nu significant langer dan de 16,0 maanden in de placebo/letrozol-groep (13,4-18,2). De hazard ratio was vergelijkbaar met die in de eerste interimanalyse (0,57 [0,46-0,70]). Ook in deze tweede interimanalyse zijn er te weinig patiënten overleden om een effect te kunnen bepalen op de totale

overleving. Als gevolg van bijwerkingen is er bij 57,5% van de patiënten gekozen om de dosering in de ribociclib/letrozol-groep te verlagen versus 7,9% in de placebo/letrozol-groep. De gevonden bijwerkingen waren in beide interimanalyses vergelijkbaar. Na eerdere aanwijzingen in de eerste interimanalyse werd ook in deze update een verlenging van het QTc-interval ( $>60$  ms) gezien bij 10 patiënten ( $\pm 3\%$ ) in de ribociclib/letrozol groep.

### **Ribociclib met hormonale behandeling bij premenopauzale vrouwen**

Ribociclib was in Nederland aanvankelijk alleen geregistreerd voor postmenopauzale vrouwen, in combinatie met een aromataseremmer. Het toevoegen van ribociclib aan endocriene therapie heeft echter mogelijk ook meerwaarde bij premenopauzale patiënten. Inmiddels is de indicatie van ribociclib uitgebreid met de toepassing voor deze vrouwen, in combinatie met hormonale behandeling (tamoxifen of een aromataseremmer). De hiervoor uitgevoerde registratiestudie MONALEESA-7 wordt kort besproken.<sup>10</sup>

**Onderzoeksnaam:** MONALEESA-7

**Soort onderzoek:** gerandomiseerd dubbelblind placebogecontroleerd onderzoek is uitgevoerd in verschillende onderzoekscentra

**Financiering:** het onderzoek werd gesponsord door Novartis Pharmaceuticals (producent ribociclib)

**Belangenverstremgeling:** 16 van de 26 auteurs

**Insluitingscriteria:** premenopauzale vrouwen gediagnosticeerd met ER-positief/HER2-negatief mammacarcinoom. Eerdere behandeling met endocriene therapie of chemotherapie in de adjuvante of neo-adjuvante setting was toegestaan, evenals maximaal een behandeling met chemotherapie bij metastasen

**Belangrijke uitsluitingscriteria:** behandeling met CDK4/6 remmers

**Primaire uitkomstmaat:** mediane progressievrije overleving in maanden, bepaald volgens de RECIST-criteria

**Powerberekening:** 329 patiënten moesten ziekteprogressie laten zien of moesten overlijden om een hazard ratio van 0,67 te kunnen krijgen met een power van 95% en een eenzijdige  $\alpha$  van 0,025

**Onderzoeksduur:** de mediane follow-up in deze studies was 19,2 maanden

**Randomisatie:** 1:1 randomisatie tussen ribociclib (600 mg/dag) of placebo, beiden gecombineerd met tamoxifen (20 mg/dag) of een aromataseremmer (letrozol (2,5 mg/dag) of anastrozol (1 mg/dag)). Deze therapie werd altijd gecombineerd met gosere-line 3,6 mg elke 28 dagen

**Analyse van de resultaten:** intention-to-treat

**Aantal patiënten:** 672 patiënten

**Patiëntkenmerken:** 268 patiënten (40%) hadden eerder endocriene therapie gehad in de adjuvante of neo-adjuvante setting. Bij 381 (57%) was er sprake van viscerale ziekte en 159 patiënten (24%) hadden alleen botmetastasen

**Trialregistratienummer:** NCT02278120

De onderzoekers vonden voor de ribociclib-/hormoontherapie een mediane progressievrije overleving van respectievelijk 23,8 maanden (95% BI=19,2 - niet gehaald) en 13,0 maanden (11,0 - 16,4) voor de placebo-/hormoontherapie met een bijbehorende hazard ratio van 0,55 (0,44 - 0,69).

### **Ribociclib-fulvestrant bij postmenopauzale vrouwen en mannen**

De effectiviteit van ribociclib is recentelijk ook onderzocht als toevoeging aan het anti-oestrogeen fulvestrant in de MONALEESA-3 studie.<sup>11</sup>

**Onderzoeksnaam:** MONALEESA-3

**Soort onderzoek:** gerandomiseerd dubbelblind placebogecontroleerd onderzoek, uitgevoerd in verschillende onderzoekscentra

**Financiering:** het onderzoek werd gesponsord door Novartis Pharmaceuticals (producent ribociclib)

**Belangenverstrengeling:** 18 van de 21 auteurs

**Primaire uitkomstmaat:** mediane progressievrije overleving in maanden, bepaald volgens de RECIST-criteria

**Insluitingscriteria:** postmenopauzale vrouwen en mannen met ER-positief/HER2-negatief mammacarcinoom, die voorafgaand aan inclusie 12 maanden geen endocriene therapie kregen. Er vond stratificatie plaats op de aan- en afwezigheid van lever en/of longmetastasen en het wel of niet hebben gehad van endocriene therapie

**Belangrijke uitsluitingscriteria:** chemotherapie vanwege lokaal gevorderde of gemetastaseerde ziekte, behandeling met fulvestrant of een CDK4/6 remmer, inflammatoire borstkanker of symptomatische viscerale ziekte. Daarnaast werden patiënten met hartritme stoornissen, hartziekten en een verlengd QTc (>450 ms) uitgesloten

**Powerberekening:** 364 patiënten moesten ziekteprogressie laten zien om een hazard ratio van 0,67 te kunnen krijgen met een power van 95% en een eenzijdige  $\alpha$  van 0,025

**Onderzoeksduur:** de mediane follow-up was 20,4 maanden

**Randomisatie:** 2:1 randomisatie tussen ribociclib (600 mg/dag) gedurende 21 dagen met fulvestrant (500 mg op dag 1 en 15) en een stopweek elke 28 dagen, of placebo plus fulvestrant

**Analyse van de resultaten:** intention-to-treat

**Aantal patiënten:** 484 patiënten

**Patiëntkenmerken:** 354 patiënten hadden geen eerdere behandeling ontvangen voor hun vergevorderde ziekte en 372 patiënten kregen eerder endocriene therapie. Er werden uiteindelijk geen mannen ingesloten in dit onderzoek (zie insluitingscriteria)

**Trialregistratienummer:** NCT02422615

De mediane progressievrije overleving voor de ribociclib/fulvestrant-groep was 20,5 maanden (95%BI=18,5 - 23,5) en 12,8 maanden (10,9 - 16,3) voor de placebo/

fulvestrant-groep. De bijbehorende hazard ratio was 0,59 (0,48 - 0,73).

### **Bijwerkingen ribociclib**

De volgens de productinformatie gegeven bijwerkingen zijn die waarvan de frequentie voor ribociclib plus letrozol hoger is dan de frequentie voor alleen letrozol. De meest voorkomende bijwerkingen zijn: infecties, neutropenie, leukopenie, hoofdpijn, hoest, misselijkheid, vermoeidheid, diarree, braken, obstipatie, alopecia en huiduitslag.<sup>12</sup> Deze bijwerkingen komen voor bij  $\geq 20\%$  van de patiënten. De meest voorkomende ernstige bijwerkingen zijn: infecties, neutropenie, leukopenie, anemie, afwijkende leverenzymen, lymfopenie, hypofosfatemie en braken. Deze bijwerkingen komen voor bij  $\geq 2\%$  van de patiënten.<sup>12</sup>

Verder is het opvallend dat ribociclib het QTc-interval met meer dan 60 ms zou kunnen verlengen. De auteurs van de MONALEESA-2 studie adviseerden dan ook om ribociclib niet te gebruiken samen met andere QTc-interval verlengende medicatie. Daarnaast wordt geadviseerd om een ECG af te nemen voor de start van de behandeling, op dag 14 van de eerste cyclus en tijdens het begin van de tweede cyclus. Ook wordt geadviseerd om de elektrolyten te controleren voor de start van de behandeling en tijdens het begin van de eerste zes cycli. In de registratietekst van ribociclib wordt geadviseerd voorafgaand aan het starten met ribociclib een ECG te maken en het QTc-interval te berekenen.

Volgens deze tekst kan een eerste cyclus alleen gestart worden bij een QTc-interval <450 ms. Daarnaast wordt aangegeven dat het belangrijk is om de serumelektrolyten voorafgaand en gedurende de behandeling te controleren.

### **Vergoeding ribociclib**

Ribociclib wordt vanaf 1 mei 2018 vergoed uit het basispakket, als eerstelijnsbehandeling en volgens de voorwaarden waaronder het geregistreerd is (incl. de nieuw geregistreerde toepassingen). Als voldoende effectiviteit is aangetoond, volgt mogelijk vergoeding van de toepassing als vervolgbehandeling. Vanwege de initieel hoge prijs heeft minister Bruins (Medische Zorg en Sport) met de fabrikant onderhandeld. Met de leverancier is een afspraak gemaakt over een korting onder voorwaarde van geheimhouding. Deze vergoeding geldt tot en met 2020, waarna deze opnieuw moet worden beoordeeld. Blijkt dat de kosten voor ribociclib hoger uitvallen dan vooraf berekend dan zal de korting die de fabrikant op de prijs geeft toenemen. De prijs-onderhandeling werd begonnen op advies van het Zorginstituut Nederland. Zij berekende dat zonder prijs-onderhandelingen de totale kosten voor toepassing van ribociclib zouden kunnen oplopen tot 66 miljoen euro per jaar.<sup>13</sup>

Ribociclib is na palbociclib de tweede CDK4/6 remmer die wordt vergoed vanuit het basispakket. Op dit moment is de inkoopprijs van een standaarddosering ribociclib (600 mg per dag) voor 1 cyclus van 28 dagen €2390.<sup>14</sup>

## Beschouwing

### Met ribociclib 9 maanden langer progressievrij

Een oorzakelijke behandeling met volledige genezing (curatief) is bij lokaal gevorderd mammacarcinoom in sommige gevallen en bij gemetastaseerd mammacarcinoom in de meeste gevallen niet mogelijk. Endocriene therapie is dan een belangrijke behandeloptie om een zo lang mogelijk ziekteprogressievrije overleving te bereiken. De besproken MONALEESA-2 studie is goed opgezet gezien het gerandomiseerde, placebogecontroleerde en het dubbel geblindeerde karakter, een gebruikelijke opzet binnen de oncologie. Het onderzoek laat zien dat bij postmenopauzale vrouwen met lokaal gevorderd of gemetastaseerd ER-positieve/HER2-negatieve borstkanker, het toevoegen van ribociclib aan een eerstelijnsbehandeling met letrozol een statistisch significant effect geeft. De mediane verlenging van de progressievrije overleving nam toe van ca. 16 naar 25 maanden. Ook de resultaten van het onderzoek (MONALEESA-7 en MONALEESA-3) naar de uitbreiding van de registratie voor premenopauzale vrouwen laat een vergelijkbare statistisch significante verlenging van de progressievrije overleving zien.

### Ribociclib (nog) geen bewijs langere overleving

Over het effect op de totale overleving kan nog geen uitspraak worden gedaan. Voor het bepalen hiervan is een langere follow-up noodzakelijk dan tot nu toe in de onderzoeken is gehaald. Omdat het MONALEESA-2-onderzoek nog doorloopt zal met de al geplande derde en vierde analyse waarschijnlijk meer informatie over de totale overleving beschikbaar komen. Deze vervolganalyses zijn gepland wanneer respectievelijk 300 en 400 patiënten zijn overleden. Mogelijk zijn dan voldoende eindpunten verkregen om een eventuele superioriteit van ribociclib/letrozol ten opzichte van alleen letrozol vast te kunnen stellen op basis van de totale overleving.

### Ribociclib (nog) geen bewijs voor betere kwaliteit van leven

Het effect van ribociclib op de kwaliteit van leven werd in een aparte publicatie toegelicht. Het toevoegen van ribociclib aan letrozol bleek in vergelijking met ribociclib met placebo noch een significant positief noch een significant negatief effect te hebben op de gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven.<sup>15</sup> Hierbij moet rekening gehouden worden met het feit dat kwaliteit van leven geen primaire uitkomstmaat was van de MONALEESA-2 studie en de studie daar ook niet voor ontworpen of gepowered was. Alleen onderzoek met voldoende power om een verschil in kwaliteit van leven aan te kunnen tonen kan hier meer duidelijkheid geven. Opvallend was wel dat in de MONALEESA-2 studie bij meer dan 50% van de patiënten een dosisverlaging van ribociclib nodig was in verband met de bijwerkingen.

### QT-verlenging ribociclib (nog) niet bewaakt

In het MONALEESA-2-onderzoek werd een verlenging van het QTc-interval (>60 ms) gezien bij ongeveer 3% van de patiënten in de ribociclib plus letrozol groep. Recent heeft de werkgroep interacties van de KNMP het QTc-verlengende effect van ribociclib beoordeeld. Ribociclib staat op de Arizona list 'Possible risk of torsade de pointes (TdP)', maar (nog) niet op de lijst 'Known risk of TdP', omdat er nog geen gevallen van TdP zijn gemeld ([www.crediblemeds.org](http://www.crediblemeds.org)). Vandaar dat ribociclib op dit moment niet aan de 'QTc-interactie' is gekoppeld en een dergelijke interactie vooralsnog als niet-relevant wordt beschouwd door de KNMP. Dit betekent dat de zorginformatiesystemen deze interactie niet bewaken.

### Ge-Bu-pilwaardering ribociclib



Ribociclib krijgt vooralsnog een Ge-Bu-pilwaardering van '+/-'. Op dit moment valt uit de onderzoeken namelijk wel te concluderen dat een behandeling met ribociclib zorgt voor een langere progressievrije overleving. Er is echter nog geen bewijs voor verbetering van de totale overleving. Ook ontbreekt er nog adequaat onderzoek naar de kwaliteit van leven.

### Literatuurreferenties

deze zijn te vinden op de website [www.ge-bu.nl](http://www.ge-bu.nl)

# **HYDROCHLOORTHAZIDE EN HUIDKANKER. WAARSCHUWING TER DISCUSSIE?**

mw S. van der Heijden MSc

In oktober 2018 werden Nederlandse zorgverleners en patiënten opgeschrikt door een landelijke waarschuwing over een "licht verhoogd risico" op plaveiselcelcarcinoom (PCC) en basaalcelcarcinoom (BCC) bij het gebruik van hydrochloorthiazide. Gebruikers van hydrochloorthiazide hoefden niet actief te worden opgeroepen, maar dienden bij een reguliere controleafspraak te worden geïnformeerd over deze associatie. Bij patiënten met PCC of BCC of verhoogd risico daarop zou het gebruik van hydrochloorthiazide heroverwogen moeten worden. Dit weinig concrete advies was gebaseerd op twee Deense case-control-onderzoeken met positieve associaties tussen hydrochloorthiazide en PPC (na >5,5 jaar dagelijks 12,5 mg) of BCC (na >11 jaar dagelijks 12,5 mg). De bevindingen zijn te gering om hydrochloorthiazide zomaar te staken, zeker bij voldoende huidbescherming tegen zon. De balans tussen veiligheid en effectiviteit van hydrochloorthiazide bij de behandeling van hypertensie wordt hierdoor nauwelijks nadelig beïnvloed.

## **Ge-Bu Plaatsbepaling**

- **Er is een associatie gevonden met beperkte grootte tussen het krijgen van plaveiselcelcarcinoom van de huid en hydrochloorthiazidegebruik vanaf 12,5 mg per dag gedurende minimaal 5,5 jaar.**
- **Er is een associatie gevonden met beperkte grootte tussen het krijgen van basaalcelcarcinoom van de huid en hydrochloorthiazidegebruik vanaf 12,5 mg per dag gedurende minimaal 11 jaar.**
- **De associaties tussen hydrochloorthiazide en huidkanker zijn aangetoond in de Deense populatie, waarbij geen rekening gehouden werd met blootstelling aan uv-straling, huidtype en roken, die ook geassocieerd zijn met huidkanker.**
- **Ondanks de gevonden geringe associatie met effect op huidkanker, blijft de balans tussen effectiviteit en veiligheid van hydrochloorthiazide voor de behandeling van hypertensie positief.**
- **Het is onbekend wat het effect is van stoppen met hydrochloorthiazide op de secundaire preventie van PCC en BCC bij patiënten al bekend met deze vormen van huidkanker.**
- **Patiënten die eerder een vorm van huidkanker hebben gehad en patiënten die medicatie gebruiken met fotosensibiliserende eigenschappen, dienen net als iedereen geïnformeerd te worden over verstandig zonnen en alert te zijn bij verandering van een huidafwijking.**

## **Inleiding**

Het diureticum hydrochloorthiazide is sinds de jaren zestig geregistreerd voor de behandeling van hypertensie, leidend tot een enorme hoeveelheid gebruikers wereldwijd. Afgelopen oktober informeerden de huidige producenten van hydrochloorthiazide, in overleg met het Europese Geneesmiddelenagentschap (EMA), het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) en de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ), de Nederlandse zorgverleners over een verhoogd risico op basaalcelcarcinoom (BCC) en plaveiselcelcarcinoom (PCC) bij langdurig gebruik van hydrochloorthiazide. Deze informatie was de aanleiding voor het geven van een landelijke waarschuwing van het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) aan huisartsen.<sup>1</sup> Huisartsen wordt in de landelijke waarschuwing aangeraden om bij een reguliere controle een verstandige zonblootstelling te bespreken met patiënten die hydrochloorthiazide gebruiken en het gebruik te heroverwegen bij hen die al een dergelijke vorm van huidkanker gehad hebben. Hydrochloorthiazide behoort tot de eerstekeuzemiddelen voor de behandeling van hypertensie en wordt door veel Nederlanders gebruikt (tabel 1).<sup>2</sup> De wel of niet terechte landelijke waarschuwing was gebaseerd op de onderzoeksresultaten van twee Deense case-control-onderzoeken, die hier worden besproken.<sup>3,4</sup>

## **Verhoogde fotosensibiliteit door medicatie**

Lokaal of systemisch gebruik van bepaalde geneesmiddelen kan leiden tot een verhoogde fotosensibiliteit van de huid. Het risico op de ontwikkeling van huidkanker door blootstelling aan (veel) zonlicht wordt daardoor extra verhoogd. Een huidreactie als gevolg van fotosensibiliserende medicatie treedt daar op waar huiddelen het meest aan de zon worden blootgesteld. Medicijnen met fotosensibiliserende eigenschappen hebben een specifieke molecuulstructuur die bij bepaalde golflengtes in het zonlicht fotonen (elementaire, lichtdragende deeltjes) absorberen, die extra zouden bijdragen aan het al verhoogde huidkankerrisico bij overmatig zonlicht. De meeste fotosensibiliserende reacties worden veroorzaakt door ultraviolet A-licht en soms door ultraviolet B-licht. Afhankelijk van het pathofysiologische mechanisme kan ultraviolette straling een ontstekingsreactie veroorzaken (fototoxiciteit) of een, in vergelijking minder vaak voorkomende, T-cel-gemedieerde reactie (fotoallergie).<sup>5</sup>

Van verschillende geneesmiddelen en geneesmiddelgroepen is bekend dat zij fotosensibiliserende eigenschappen hebben. De antibiotica tetracyclines, fluorochinolonen en sulfonamiden zijn voorbeelden waarbij deze eigenschappen zijn aangetoond. Voorbeelden van cardiovasculaire geneesmiddelen die fotosensibiliserende eigenschappen hebben zijn: amiodaron, furosemide, indapamide, ACE-remmers, calciumantagonisten en hydrochloorthiazide.<sup>5</sup>



**Huidkanker** is de meest voorkomende vorm van kanker in Nederland en de incidentie stijgt. Het melanoom en de relatief minder ernstige vormen van huidkanker, plaveiselcelcarcinoom en basaalcelcarcinoom, zijn de meest voorkomende vormen. De belangrijkste risicofactor voor het ontstaan van huidkanker is blootstelling aan uv-straling waarbij een lichte huid meer ontvankelijk is. Het is niet bekend wat dit betekent voor de incidentie van huidkanker bij personen met een lichte of donkere huid.

**Niet-melanoom huidkanker.** Een verzamelnaam voor soorten huidkanker die niet uit melanocyten zijn ontstaan, waaronder het plaveiselcelcarcinoom en basaalcelcarcinoom van de huid.

**Basaalcelcarcinoom.** Meest voorkomende vorm van huidkanker. Deze gaat uit van de basale cellen van de epidermis. De schatting is dat 1 op de 5 Nederlanders in zijn leven één of meerdere basaalcelcarcinomen krijgt. Deze vorm metastaseert zeer zelden (ongeveer 0,03% van de patiënten) en is curatief lokaal te behandelen. Na een eerste basaalcelcarcinoom wordt bij 1 op de 10 patiënten na een half jaar een tweede basaalcelcarcinoom gevonden. Het cumulatieve risico op een tweede basaalcelcarcinoom na 5 jaar is 30 tot 40%.<sup>6,7</sup>

**Plaveiselcelcarcinoom.** Een vorm van kanker die ontstaat uit de hoornvormende cellen, de keratinocyten, van de epidermis (opperhuid). De incidentie is 0,29 per 1000 persoonsjaren. Bij ongeveer 2% van de patiënten treedt metastasering op, gemiddeld 2 jaar na de initiële behandeling. De prognose hangt af van het stadium van de tumor. De overleving van patiënten 10 jaar na de diagnose is 91%. Het cumulatieve risico op een tweede plaveiselcelcarcinoom na 5 jaar is 35 tot 40%.<sup>6</sup>

**Melanoom.** Een agressieve vorm van huidkanker uitgaande van melanocyten, de melanine bevattende pigmentcellen van de huid. In 2015 was de incidentie 0,29 per 1000 personen per jaar. De prognose van het melanoom hangt af van het stadium van de tumor. De overleving 10 jaar na een melanoom is gemiddeld 83%.<sup>6</sup>

## Onderzoek

### Plaveiselcelcarcinoom van de lip

Het eerste Deense case-control-onderzoek had als doel het vaststellen van de samenhang tussen het gebruik van hydrochloorthiazide en het ontstaan van

plaveiselcelcarcinoom (PCC) van de lip.<sup>3</sup> Gebruikmakend van de persoons-, morbiditeits- en prescriptiegegevens uit vijf landelijk dekkende databases werden alle personen met een na biopsie gediagnosticeerd PCC van de lip geïncludeerd als cases. Iedere case werd gekoppeld aan 100 controles met hetzelfde geslacht en geboortjaar. Het gebruik van hydrochloorthiazide werd gemeten vanaf het ophalen van minimaal één recept, twee jaar voorafgaand aan de datum van diagnose. De onderzoekers achtten deze periode geschikt als een soort buffer om verhoogde medische aandacht voorafgaand aan de diagnose PCC van de lip te voorkomen. Dit zou namelijk mogelijk invloed kunnen hebben op het voorschrijven van hydrochloorthiazide. In het onderzoek werd dit de 'lag time' of inductieperiode genoemd. Voor de volgende factoren vond correctie plaats: het cumulatieve hydrochloorthiazidegebruik, leeftijd, geslacht, gebruik van andere fotosensibiliserende medicatie, comorbiditeit en melanoom in de voorgeschiedenis. Dezelfde analyse werd herhaald voor het tweede meest voorgeschreven thiazidediureticum in Denemarken, bendroflumethiazide, en voor furosemide, dat als niet-thiazidediureticum mogelijk ook fotosensibiliserende eigenschappen heeft.

De onderzoekers vermeldden dat hydrochloorthiazide in Denemarken bijna uitsluitend wordt voorgeschreven in combinatie met een niet-diuretisch antihypertensivum of met het kaliumsparende diureticum amiloride. Ter controle werd daarom de analyse ook voor andere antihypertensiva uitgevoerd.

**Financiering:** Danish Research Council for Independent Research

**Belangenverstrengeling:** drie van de zeven auteurs

**Onderzoeksoepzet:** case-control-onderzoek met gegevens uit Deense nationale gezondheidszorgdatabanken

**Case-selectie:** Denen met PCC van de lip pathologisch-anatomisch gediagnosticeerd na biopsie, die voorafgaand aan de diagnose minimaal 10 jaar in Denemarken woonden

**Controle-selectie:** per case werden 100 controles geselecteerd met gelijk geslacht en geboortjaar

**Exclusiecriteria:** orgaantransplantaties in de voorgeschiedenis, gebruik van azathioprine, diagnose HIV of AIDS of een vorm van kanker in de voorgeschiedenis, uitgezonderd niet-melanoom huidkanker

**Analyse van de resultaten:** logistische regressie met stratificatie voor cumulatief hydrochloorthiazidegebruik (om een dosisresponsrelatie vast te stellen)

**Statistische correctie voor:** geneesmiddelen met bekende fotosensibiliserende eigenschappen (orale retinoïden, lokale retinoïden, tetracycline, macroliden, chinolonen en amiodaron), geneesmiddelen met anti-neoplastische effecten (acetylsa-

Tabel 1. Aantal gebruikers van hydrochloorthiazide in Nederland\*

	2013	2014	2015	2016	2017
Hydrochloorthiazide als mono- of combinatiepreparaat	1.168.051	1.156.927	1.146.117	1.138.896	1.131.471

\*Bron: Kennisbank Geneesmiddeleninformatieproject ([www.gipdatabank.nl](http://www.gipdatabank.nl)) van Zorginstituut Nederland

licylzuur, NSAID's, statines), diabetes, COPD, alcoholmisbruik of niet-melanoom huidkanker in de voorgeschiedenis, gemiddelde 'Charlson Comorbidity Index' (CCI), een voorspellende maat voor 10-jaarsoverleving bij multi-morbiditeit (0: laag; 1-2: gemiddeld;  $\geq 3$ : hoog),<sup>8</sup> hoogst behaalde opleiding (kort; gemiddeld; hoger; onbekend)

**Onderzoeksduur:** 8 jaar, 1 januari 2004 tot en met 31 december 2012

**Aantal patiënten:** na exclusie van 222 patiënten, zijn 633 cases met PCC van de lip gekoppeld aan 63.067 controles

**Patiëntkenmerken:** mediane leeftijd 72 jaar, 67% man, diabetes bij 10,4% van cases en bij 8,1% van controles, COPD bij 7,4% van cases en bij 5,8% van controles

De cases hadden vaker diabetes, COPD, een hogere CCI-score en een lagere hoogst behaalde opleiding dan de controles. De overige persoonskenmerken verschilden niet. Er werd een statistisch significante positieve associatie gevonden tussen een PCC van de lip (OR 1,8 [BI95%=1,2-2,9]) en het gebruik van hydrochloorthiazide vanaf een cumulatieve dosering van 25.000 mg, gelijk aan een dosering van 12,5 mg per dag gedurende 5,5 jaar. Bij gebruik van meer dan 50.000 mg hydrochloorthiazide werd een sterkere associatie gevonden (OR 5,5 [4,2-7,2]). De resultaten zijn samengevat in tabel 2.

De onderzoekers vonden geen associatie tussen het gebruik van bendroflumethiazide, furosemide, calcium-antagonisten, ACE-remmers of AT-II-antagonisten en het ontstaan van PCC van de lip. Een aparte analyse van monotherapie met amiloride was niet mogelijk, omdat van >99% van de voorschriften voor amiloride tevens hydrochloorthiazide werd gebruikt. Daarom werd een aanvullende analyse uitgevoerd van de associatie van hydrochloorthiazide en het ontstaan van PCC van de lip, waarbij patiënten die ooit amiloride hadden gebruikt werden uitgesloten. Bij deze analyse werden geen significante associaties gevonden.

**Tabel 2. Associatie tussen hydrochloorthiazidegebruik en plaveiselcelcarcinoom van de lip**

	Cases	Controles	OR (gecorrigeerd, BI 95%)
Geen HCT	494	55.666	1,0 (referentie)
HCT $\geq 1$ voorschrift opgehaald	139	7.401	2,1 (1,7-2,6)
HCT $\geq 25.000$ mg	94	2.771	3,9 (3,0-4,9)
Cumulatieve hoeveelheid			
• 1 mg – 4.999 mg	16	1.745	1,0 (0,6-1,7)
• 5.000 mg - 9.999 mg	12	1.083	1,2 (0,7-2,2)
• 10.000 mg – 24.999 mg	17	1.802	1,1 (0,7-1,7)
• 25.000 mg – 49.999 mg	20	1.253	1,8 (1,2-2,9)
• $\geq 50.000$ mg	74	1.518	5,5 (4,2-7,2)

De onderzoekers voerden tevens een analyse uit met verschillende inductieperiodes. Zonder inductieperiode vonden ze een OR van 3,1 (2,5-3,9) en bij een inductieperiode van 5 jaar werd een OR van 5,3 (4,1-6,7) gevonden.

### Plaveiselcelcarcinoom en basaalcelcarcinoom van de huid

Het tweede onderzoek<sup>4</sup> is een vervolg op het eerste<sup>3</sup> en heeft een vergelijkbare studieopzet. Bij dit onderzoek werd de associatie tussen het gebruik van hydrochloorthiazide en het ontstaan van PCC en basaalcelcarcinoom (BCC) van de huid geanalyseerd. Patiënten met PCC van de lip werden uitgesloten, omdat die in het eerste onderzoek al werden geanalyseerd.

**Financiering:** Danish Research Council for Independent Research, Danish Cancer Society

**Belangenverstrengeling:** twee van de zes auteurs

**Onderzoekopzet:** case-control-onderzoek met gegevens uit Deense nationale gezondheidszorgdatabanken

**Case-selectie:** Denen met een eerste BCC of PCC van de huid pathologisch-anatomisch gediagnosticeerd na biopsie, die voorafgaand aan de diagnose minimaal 10 jaar in Denemarken woonden

**Controle-selectie:** per case werden er 20 controles geselecteerd met gelijk geslacht en geboortjaar

**Exclusiecriteria:** PCC lip, orgaantransplantaties in de voorgeschiedenis, gebruik van azathioprine, ciclosporine of mycofenolaat mofetil, diagnose HIV of AIDS of een vorm van kanker in de voorgeschiedenis (inclusief huidkanker)

**Analyse van de resultaten:** logistische regressie met stratificatie

**Statistische correctie voor:** geneesmiddelen met bekende fotosensibiliserende eigenschappen (orale retinoïden, lokale retinoïden, tetracycline, macroliden, chinolonen, amiodaron en methoxypsoralen), geneesmiddelen met anti-neoplastische effecten (acetylsalicylzuur, NSAID's, statines), diabetes, COPD, chronische nierinsufficiëntie, alcoholmisbruik of niet-melanoom huidkanker in de voorgeschiedenis, gemiddelde 'Charlson Comorbidity Index' (CCI) (0: laag; 1-2: gemiddeld;  $\geq 3$ : hoog), hoogst behaalde educatie (kort; gemiddeld; hoger; onbekend)

**Onderzoeksduur:** 8 jaar, 1 januari 2004 tot en met 31 december 2012

**Aantal patiënten:** na exclusie van 22.204 patiënten zijn er 71.533 patiënten met BCC geselecteerd gekoppeld aan 1.430.883 controles, en 8.629 patiënten met PCC zijn gekoppeld aan 172.462 controles

**Patiëntkenmerken:** BCC: mediane leeftijd 66 jaar, 47,3% man, diabetes bij 5,4% van cases en bij 6,8% van controles, COPD bij 4,3% van cases en bij 4,7% van controles. PCC: mediane leeftijd 77 jaar, 55,7% man, diabetes bij 9,1% van cases en bij 8,4% van controles, COPD bij 7,4% van cases en bij 6,3% van controles.

De persoonskenmerken verschilden niet tussen de groepen, met uitzondering van de hoogst behaalde opleiding. Deze was in de BCC cases hoger dan bij de controles. De associatie van hydrochloorthiazide met het krijgen van BCC was statistisch significant vanaf een cumulatieve dosering van 50.000 mg tot 74.999 mg (OR 1,14 [BI95%=1,04-1,33]) en liet een hogere associatie zien bij een hogere cumulatieve dosering. Bij gebruik van meer dan 200.000 mg hydrochloorthiazide, gelijk aan 12,5 mg hydrochloorthiazide per dag gedurende 43,8 jaar of 25 mg per dag gedurende 21,9 jaar, was de OR 1,54 (1,38-1,71) (tabel 3).

De associatie met PCC van de huid was vanaf een cumulatieve dosering van 25.000 mg tot 49.999 mg significant (OR 1,54 [1,36-1,75]) en liet een sterkere associatie zien met een toename in cumulatieve dosering. Bij gebruik van meer dan 200.000 mg hydrochloorthiazide was de OR 7,38 (6,32-8,60). De resultaten zijn samengevat in tabel 4.

Er werd geen associatie gevonden tussen het gebruik van andere antihypertensiva en het ontstaan van BCC of PCC van de huid. De onderzoekers vermeldden dat bij het uitsluiten van de patiënten die ooit amiloride hadden gebruikt, ze dezelfde resultaten vonden tussen dosering en risico op BCC en PCC van de huid, zonder verder getalsmatige onderbouwing.

## Beschouwing

Volgens de besproken onderzoeken hebben Deense patiënten met de prognostisch gunstige huidkankervormen PCC of BCC relatief vaker langdurig hydrochloorthiazide gebruikt dan personen die geen PCC of BCC gekregen hebben. Het cumulatieve gebruik van omgerekend dagelijks 12,5 mg hydrochloorthiazide gedurende minimaal 5,5 jaar was geassocieerd met het vaker optreden van een PCC van de huid. De associatie werd ook gevonden met BCC bij eenzelfde gebruik, maar dan van minimaal 11 jaar, passend bij een veel geringere dosis-responsrelatie (tabel 2 en 3). Een verschil in pathofysiologie zou hier aan ten grondslag kunnen liggen volgens

de auteurs. Het selecteren van cases en controles uit dezelfde bronpopulatie, gebruikmakend van prescriptie- en morbiditeitsdata van de hele Deense bevolking en de grote hoeveelheden controlepersonen zijn sterke kanten van de onderzoeken. De onderzoeksopzet (een case-control-onderzoek) met grote deelnemersaantallen kan nuttig zijn om zeldzame bijwerkingen op te sporen,<sup>9</sup> maar is niet geschikt om een oorzakelijk verband tussen hydrochloorthiazide en het ontstaan van PCC of BCC te bewijzen.

Voor de belangrijkste risicofactoren voor het ontstaan van BCC en PCC van de huid, de mate van blootstelling aan uv-straling en het huidtype, is niet gecorrigeerd. Ook werd niet gecorrigeerd voor roken. Roken geeft een tweemaal verhoogde kans op plaveiselcelcarcinoom van de huid.<sup>10</sup> In het eerste onderzoek hadden de cases vaker diabetes, COPD en een hogere CCI-score in vergelijking met hun controles. Het is niet duidelijk wat hiervan het gevolg zou kunnen zijn geweest op de bevindingen.

Hydrochloorthiazide wordt in Denemarken voornamelijk gebruikt in een combinatietablet met amiloride of een ander antihypertensivum. Het is onbekend wat het effect van amiloride is op de associatie en in hoeverre Nederlanders de combinatie gebruiken.

De gevonden associatie is sterker bij een hoger cumulatief gebruik. Mogelijk was hier bij de landelijke waarschuwing meer specificatie op zijn plaats geweest voor alleen patiënten die langer dan 5,5 jaar of 10 jaar 12,5 mg per dag hydrochloorthiazide gebruiken. Het cumulatieve risico op recidief binnen 5 jaar bij patiënten die eerder BCC of PCC hebben gehad, is voor beide vormen hoog en het is onduidelijk wat het effect van doorgaan of stoppen met hydrochloorthiazide op dit verhoogde risico is. Net als iedereen, dienen ook patiënten die medicatie gebruiken met fotosensibiliserende eigenschappen geïnformeerd te zijn over verstandig zonnen en alert te zijn op verandering van een huidafwijking. Alhoewel het om een potentieel belangrijke bijwerking gaat, blijft de balans tussen effectiviteit en veiligheid van hydrochloorthiazide bij de behandeling van hypertensie ook na de twee

**Tabel 3. Associatie tussen hydrochloorthiazidegebruik en basaalcelcarcinoom van de huid**

	Cases	Controles	OR (gecorrigeerd, BI 95%)
Geen HCT	63.653	1.281.894	1,0 (referentie)
HCT ≥ 1 voorschrift opgehaald	7.900	148.989	1,08 (1,05-1,10)
HCT ≥ 50.000 mg	1897	30.075	1,29 (1,23-1,35)
Cumulatieve hoeveelheid			
• 1 mg – 9.999 mg	2.907	57.782	1,02 (0,98-1,06)
• 10.000 mg – 24.999 mg	1.815	36.003	1,03 (0,97-1,08)
• 25.000 mg – 49.999 mg	1.281	25.129	1,03 (0,97-1,09)
• 50.000 mg – 74.999 mg	511	9.148	1,14 (1,04-1,33)
• 75.000 mg – 99.999 mg	271	4.700	1,18 (1,04-1,33)
• 100.000 mg – 149.999 mg	395	6.134	1,30 (1,17-1,44)
• 150.000 mg – 199.999 mg	329	4.863	1,39 (1,24-1,56)
• ≥ 200.000 mg	391	5.230	1,54 (1,38-1,71)

**Tabel 4. Associatie tussen hydrochloorthiazidegebruik en plaveiselcelcarcinoom van de huid**

	Cases	Controles	OR (gecorrigeerd, BI 95%)
Geen HCT	6.817	149.944	1,0 (referentie)
HCT ≥ 1 voorschrift opgehaald	1.812	22.518	1,75 (1,66-1,85)
HCT ≥ 50.000 mg	862	4.802	3,98 (3,68-4,31)
Cumulatieve hoeveelheid			
• 1 mg – 9.999 mg	392	8.369	1,01 (0,91-1,12)
• 10.000 mg – 24.999 mg	283	5.476	1,12 (0,99-1,27)
• 25.000 mg – 49.999 mg	275	3.871	1,54 (1,36-1,75)
• 50.000 mg – 74.999 mg	133	1.432	2,05 (1,70-2,46)
• 75.000 mg – 99.999 mg	95	746	2,84 (2,28-3,54)
• 100.000 mg – 149.999 mg	180	1.104	3,56 (3,02-4,20)
• 150.000 mg – 199.999 mg	206	768	5,82 (4,96-6,84)
• ≥ 200.000 mg	248	752	7,38 (6,32-8,60)

Deense onderzoeken onveranderd positief. Huisartsen dienen op de hoogte te zijn van de mogelijkheid van deze bijwerking na langdurig gebruik, zoals vermeld in het Farmacotherapeutisch Kompas.<sup>11</sup> Het daarvoor versturen van een landelijke waarschuwing naar aanleiding van de hier besproken onderzoeken lijkt wat overdreven. Het roept onrust en vragen op bij zorgverleners en patiënten, wetend dat het actief oproepen van patiënten feitelijk niet nodig wordt geacht en er geen concreet advies kan worden gegeven naast logische, al bestaande adviezen.

#### Literatuurreferenties

deze zijn te vinden op de website [www.ge-bu.nl](http://www.ge-bu.nl)

#### Correctie

In artikel 'Recent onderzoek naar rivaroxaban' in Gebu 2018;52(7-8):64-70 staat in eerste kader 'Geregistreerde indicaties van rivaroxaban in Nederland': behandeling van veneuze tromboembolie (VTE) (minimaal 3 maanden, eerste 3 weken 1 maal per dag 15 mg, vervolgens 1 maal per dag 20 mg). Dit moet zijn 'eerste 3 weken 2 maal per dag 15 mg, vervolgens 1 maal per dag 20 mg). Op de website is het artikel inmiddels aangepast.

### NIEUWE APP

Voor Android.  
De app is gratis verkrijgbaar in de Google Play Store:



Voor iOS.  
De app is gratis verkrijgbaar in de App Store:



De Stichting Geneesmiddelenbulletin stelt zich ten doel rationele farmacotherapie te bevorderen. Daartoe verstrekt zij onafhankelijke en objectieve informatie over geneesmiddelen en medische hulpmiddelen aan allen die deze voorschrijven, afleveren of gebruiken. De belangrijkste activiteit betreft het periodiek uitgeven van het Ge-Bu. De inhoud komt tot stand in samenspraak met deskundigen in het veld.

Niets uit deze uitgave mag worden veeleenvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of op enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de redactie.

Het Ge-Bu neemt actief deel aan de ISDB, de internationale organisatie van onafhankelijke geneesmiddelenbulletins.

#### Redactieteam

dr HJEM Janssens, huisarts, hoofdredacteur | mw S van Kooten, chef de bureau | mw MAE Nieuwhof, apotheker/redacteur | mw B Pronk, webredacteur | mw I Swaneveld, arts np/editorial manager | mw drs S van der Heijden, apotheker/redacteur

#### Redactiecommissie

dr BLG van Wijk, apotheker, voorzitter | mw dr LL Krens, ziekenhuisapotheker | dr M Lafeber, internist io | T Luchtman, huisarts | mw dr F van Stiphout, internist io | dr HIJ Wildschut, gynaecoloog np

#### Illustraties

A. Wansink, tekenaar

Uitgave onder verantwoordelijkheid van het Redactieteam van het Ge-Bu

Mercatorlaan 1200, 3528 BL Utrecht  
Postbus 2190, 3500 GD Utrecht  
Tel. 030 – 282 33 60  
E-mail: [info@ge-bu.nl](mailto:info@ge-bu.nl)  
Website: [www.ge-bu.nl](http://www.ge-bu.nl)

#### Realisatie

Cross Media Nederland, Schiedam

ISSN: 0303-4629