

# De Aspirin trial: een systemische behandeling voor oudere patiënten met coloncarcinoom

## The Aspirin trial: systemic treatment for elderly patients with colon cancer

drs. M.A. Frouws<sup>1</sup>, dr. E. Kapiteijn<sup>2</sup>, dr. J.E.A. Portielje<sup>3</sup>, J. Pon<sup>4</sup>, H. Schipper<sup>5</sup> en dr. G.J. Liefers<sup>6</sup>

*Dit artikel is eerder gepubliceerd in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde. Ned Tijdschr Geneeskd 2015;159:A8796.*

### Samenvatting

Vanwege de recentelijk gestarte screening en almaar stijgende incidentie zal het aantal oudere patiënten met coloncarcinoom de komende jaren exponentieel stijgen. Hierdoor is er een toenemende behoefte aan nieuwe, laagtoxische therapie. Retrospectief onderzoek toont aan dat gebruik van aspirine na de diagnose coloncarcinoom met name bij oudere patiënten een gunstig effect heeft op de overleving. De Aspirin-studie is een dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd fase 3-onderzoek naar het effect van aspirine op recidieven en overleving bij oudere patiënten met een coloncarcinoom. Het primaire eindpunt is vijfjaarsoverleving.

*(Ned Tijdschr Oncol 2015;12:198-200)*

### Summary

Due to the screening program that has recently started in the Netherlands and the increasing incidence, the number of patients with colon cancer will increase exponentially in the near future. For these reasons there is a progressive need for new, low toxic therapies. Retrospective studies indicate use of aspirin after diagnosis is associated with longer survival, especially in elderly patients. The Aspirin trial is a double-blind, randomized, placebo-controlled phase 3 trial of aspirin on recurrence and survival in elderly colon cancer patients. Primary endpoint is 5 year overall survival.

### Inleiding

Het aantal patiënten met darmkanker stijgt. In 2014 was meer dan de helft van de patiënten 70 jaar of ouder.<sup>1</sup> Vanwege eigen voorkeur of comorbiditeit krijgen ouderen op dit moment vaak geen chemotherapie. Hogere leeftijd is in de huidige klinische studies een exclusiecriteria en daarom is er ook weinig 'evidence based' behandeling voor deze groep. Om deze redenen is er bij de groep oudere patiënten grote behoefte aan nieuwe, laagtoxische, adjuvante therapieën.

Aspirine is van oorsprong een pijnstiller. Later werd

het middel in de dosering van 80 mg geïndiceerd als cardiovasculair preventiemiddel. Retrospectief werd in de onderzoeken naar aspirine als cardiovasculaire preventie een overlevingsvoordeel gezien voor patiënten met kanker die werden behandeld met aspirine.<sup>2</sup> Naar aanleiding hiervan is veel aanvullend retrospectief onderzoek uitgevoerd. Hieruit blijkt dat aspirine na de diagnose coloncarcinoom voor oudere patiënten een gunstig effect heeft op de overleving.<sup>3,4</sup> Het potentiële therapeutische effect van aspirine bij coloncarcinoom lijkt op te wegen tegen het kleine risico

<sup>1</sup>arts-onderzoeker, Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC), <sup>2</sup>internist-oncoloog, afdeling Medische Oncologie, LUMC, <sup>3</sup>internist-oncoloog, afdeling Medische Oncologie, Haga Ziekenhuis, <sup>4</sup>voorzitter SPKS, Darmkanker Nederland, <sup>5</sup>lid SPKS, Darmkanker Nederland, <sup>6</sup>oncologisch chirurg, afdeling Heelkunde, LUMC. Correspondentie graag richten aan mw. dr. M.A. Frouws, arts-onderzoeker, Leids Universitair Medisch Centrum, t.a.v. Datacenter K6-R, Postbus 9600, 2300 RC Leiden, tel.: 071 526 58 90, e-mailadres: m.a.frouws@lumc.nl.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

**Trefwoorden:** adjuvante therapie, aspirine, coloncarcinoom, ouderen, randomized controlled trial

**Keywords:** adjuvant therapy, aspirin, colon cancer, elderly, randomized controlled trial



**Figuur 1.** Deelnemende ziekenhuizen.

op bijwerkingen van dit medicijn. De belangrijkste bijwerking is het verhoogde risico op maagbloedingen. Om dit risico te beperken is het gebruik van hoge dosering corticosteroiden een exclusiecriteria. Daarnaast is bij bepaalde comedicatie en comorbiditeit het gebruik van een protonpompremmer geadviseerd. Het werkingsmechanisme van aspirine bij coloncarcinoom berust vermoedelijk op trombocytenuitremming; bij behandeling met aspirine in een dosering van 80 mg treedt minder metastasevorming op.

### Vraagstelling onderzoek

Heeft aanvullende behandeling met eenmaal daags

aspirine 80 mg een levensverlengend effect bij patiënten  $\geq 70$  jaar met coloncarcinoom stadium II of III?

### Opzet van het onderzoek

De Aspirin-studie is een multicentrisch, fase 3, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek naar het effect van aspirine op de overleving en recidieven van patiënten ouder dan 70 jaar met een coloncarcinoom stadium II of III. Op 1 mei 2015 was er goedkeuring van de Medisch Ethische Toetsingscommissie voor deelname van 43 centra en in 18 ziekenhuizen konden patiënten worden geïncludeerd (zie *Figuur 1*). Het totale aantal deelnemende patiënten bedraagt uit-

## Aanwijzingen voor de praktijk

1. De Aspirin-studie is mede op initiatief van de patiëntenorganisatie Darmkanker Nederland, onderdeel van Stichting voor Patiënten met Kanker aan het Spijsverteringskanaal, ontwikkeld. Verder is de studie ingebed in een wereldwijd initiatief dat bestaat uit meerdere klinische studies. Als de Aspirin-studie aantoonst dat de groep onderzochte patiënten een betere overleving heeft door adjuvante therapie met aspirine, dan zal het een kleine stap zijn naar implementatie in landelijke richtlijnen.
2. Belangstellende centra kunnen zich nog aanmelden voor de Aspirin-studie. Voor meer informatie kan men contact opnemen met studiecoördinator M.A. Frouws (m.a.frouws@lumc.nl) of de website raadplegen ([www.dccg.nl/dccg-trials/aspirin](http://www.dccg.nl/dccg-trials/aspirin)).

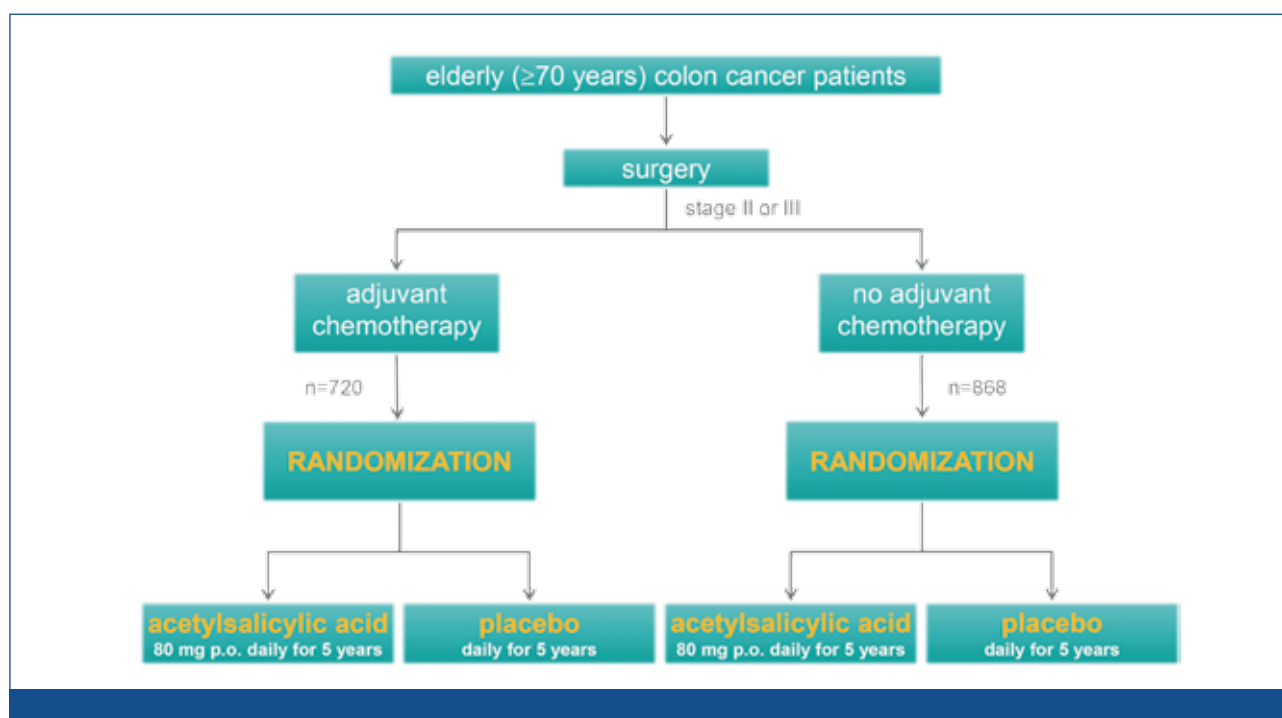
eindelijk 1.588 met een geplande inclusieduur van ongeveer 3 jaar. Deelname is mogelijk voor patiënten van 70 jaar of ouder die een radicale (R0) resectie van een adenocarcinoom stadium II of III van het colon hebben ondergaan en schriftelijk 'informed consent' hebben gegeven. Patiënten met een rectumcarcinoom kunnen niet deelnemen en het gebruik van bloedverdunners is een ander belangrijk exclusie criterium. Patiënten worden postoperatief gerandomiseerd tussen eenmaal daags acetylsalicylzuur 80 mg of placebo gedurende 5 jaar (zie *Figuur 2*). Aspirine kan gelijktijdig met chemotherapie worden gegeven. De primaire uitkomstmaat van de studie is de vijfjaarsoverleving. Daarnaast wordt gekeken naar onder andere ziektevrije overleving en tijd tot het falen van de behandeling. Er wordt gestratificeerd op tumorstadium en het al dan niet behandeld zijn met adjuvante chemotherapie. Follow-up zal plaatsvinden volgens de richtlijn 'Colo-

rectaalcarcinoom' van Oncoline. Daarnaast vullen patiënten op 3 momenten in de studie vragenlijsten in over de kwaliteit van leven en over het dagelijks functioneren.

## Referenties

1. Nederlandse Kankerregistratie, beheerd door IKNL, augustus 2014. Ge raadpleegd op 1 mei 2015.
2. Rothwell PM, Fowkes FG, Belch JF, et al. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2011;377(9759):31-41.
3. Reimers MS, Bastiaannet E, Van Herk-Sukel MP, et al. Aspirin use after diagnosis improves survival in older adults with colon cancer: a retrospective cohort study. *J Am Geriatr Soc* 2012;60(12):2232-6.
4. Chan AT, Ogino S, Fuchs CS. Aspirin use and survival after diagnosis of colorectal cancer. *JAMA* 2009;302(6):649-58.

Ontvangen 15 mei 2015, geaccepteerd 12 juni 2015.



**Figuur 2.** Stroomdiagram Aspirin-studie.