
GENEESMIDDELENBULLETIN

Redactieadres: Dokter Reijersstraat 10, 2260 AK Leidschendam, tel. 070-209260 tst. 2337

Jaargang 12, nr 11

24 november 1978

MALIGNE AANDOENINGEN

medicamenteuze behandeling en begeleiding

Door de verbeterde diagnostiek worden maligne aandoeningen thans in een eerder stadium ontdekt; ook zijn er meer behandelingsmogelijkheden gekomen. Als gevolg hiervan wordt de huisarts in toenemende mate geconfronteerd met patiënten die worden behandeld voor maligne aandoeningen.

Het percentage patiënten dat definitief door de behandeling kan worden genezen is evenwel in zeer bescheiden mate toegenomen. Nog altijd is het zo dat bij vele patiënten na een eerste behandeling die gericht was op genezing later blijkt dat uitzaaiing heeft plaatsgevonden. Ook dan is nog wel verbetering te bereiken; een therapeutisch nihilisme is zeker niet meer gerechtvaardigd: met de thans ter beschikking staande middelen is niet alleen een verlenging van de levensduur mogelijk maar ook de levenskwaliteit kan op een dragelijk niveau worden gehouden.

Er is een grote verscheidenheid van maligne aandoeningen. Sommige tumoren worden met een zekere regelmaat door de huisarts gezien, zoals bronchus-, colon- en mammacarcinoom; andere zijn echter zo zeldzaam, dat hij deze slechts enkele malen in zijn leven zal tegenkomen. De huisarts heeft een belangrijke functie, zowel bij de opsporing van maligne aandoeningen als bij de nazorg en bij de begeleiding van de patiënt; daarbij kan een nauwe samenwerking met de specialist niet worden gemist.

Aan de behandeling van een maligne aandoening moet histologisch onderzoek voorafgaan. Bepalend voor de keus van de behandeling is of al dan niet metastasering heeft plaatsgevonden en in welke mate; dit laatste moet door middel van 'klinische stagering' nader worden vastgesteld. Indien volledige genezing lijkt uitgesloten moet de oogde verbetering zorgvuldig worden afgewogen tegen de belasting die de behandeling voor de patiënt meebrengt; veelal is voor de patiënt een verbetering van de kwaliteit van het leven belangrijker dan een verlenging van het leven.

De patiënt met een maligne aandoening zal één of een combinatie van de volgende behandelingen (hebben) ondergaan: chirurgie, radiotherapie, chemotherapie, hormonale therapie.

Chirurgie: bij lokale of regionale afwijkingen komt in de eerste plaats operatief ingrijpen in aanmerking. Cytostatica en radiotherapie worden soms van te voren toegepast om vóór de excisie de tumormassa te verkleinen. Cytostatica worden ook wel gegeven met het doel de ten tijde van de operatie en/of radiotherapie mogelijk reeds aanwezige metastasen te vernietigen. Zo is er een onderzoek gaande of bij mammacarcinoom een behandeling met cytostatica na de operatie zinvol is. Er zijn aanwijzingen dat - althans bij vrouwen die nog niet in de menopauze verkeren - het symptoomvrije interval wordt verlengd.

Radiotherapie: wordt veelal te zamen met of in aansluiting op een operatie toegepast bij tal van maligne aandoeningen. Deze therapie neemt een belangrijke plaats in bij de behandeling van de ziekte van Hodgkin, testistumoren (seminoom), larynx-, huid- en cervixcarcinoom en blaastumoren. Ook komt radiotherapie in aanmerking indien niet zeker is dat bij de operatie de maligne tumor geheel kon worden verwijderd; voorts heeft radiotherapie een speciale rol bij de palliatie van maligne aandoeningen die veel pijn veroorzaken, bijvoorbeeld indien zij in het bot zijn gelokaliseerd.

Chemotherapie: met de toepassing van cytostatica kunnen bij enkele maligne aandoeningen genezing of langdurige remissies worden bereikt, zoals het chorioncarcinoom bij de vrouw, de Burkitt-tumor, de ziekte van Hodgkin en de acute lymfoblastenleukemie bij kinderen. Er zijn aanwijzingen dat een langere overlevingsduur kan worden verkregen bij sommige maligne aandoeningen bij kinderen en jonge volwassenen met een gecombineerde behandeling van chirurgische ingrepen en cytostatica. Dit zou b.v. gelden voor: Wilms'-tumor, osteosarcoom, rhabdomyosarcoom en Ewing-sarcoom. Bij testistumoren bij jonge volwassenen zijn de laatste tijd goede resultaten bereikt, met name indien een zeer intensieve behandeling met een combinatie van cytostatica werd toegepast. Ditzelfde geldt voor de eerder genoemde ziekte van Hodgkin. Een palliatief effect resulterend in een afnemen van de symptomen en soms ook in een verlenging van het leven, is met cytostatica te bereiken bij gemetastaseerde tumoren van het ovarium, de mammae en de bronchus (kleincellig en anaplastisch type, 'oat cell'). Ook een aantal maligne aandoeningen van het beenmerg en van het lymfatische stelsel valt in deze categorie: dit zijn onder meer chronische lymfatische leukemie, acute lymfatische leukemie, de ziekte van Kahler (multipel myeloom) en lymfosarcoom.

Bij een aantal veel voorkomende maligne ziekten wordt echter met cytostatica nauwelijks enig palliatief effect bereikt. Bekende voorbeelden zijn: alle typen bronchuscarcinoom (behalve 'oat cell' carcinoom), carci-

nomen van de urinewegen, van de tractus digestivus en het melanoom.

Behandeling met hormonen: bij een aantal maligne ziekten kan een hormonale behandeling een zeer goed palliatief effect opleveren. Dit is het geval bij de meeste patiënten met prostaatacinoom, bij ongeveer de helft van de patiënten met endometriumcarcinoom en bij ongeveer eenderde van de patiënten met mammacarcinoom.

Ook dient te worden vermeld de zogenoemde *immunotherapie*; hiermee wordt beoogd de afweer van het lichaam tegen maligne cellen te versterken. Hiervoor worden onder meer injecties met BCG of *Corynebacterium parvum* gegeven. Deze behandeling vindt nog geen algemene toepassing.

DE HUISARTS BIJ DE BEGELEIDING VAN PATIENTEN MET MALIGNE AANDOENINGEN

Het is vaak de huisarts die het eerst wordt geconfronteerd met symptomen die de aanwezigheid van metastasen doen vermoeden. Dit zijn bijvoorbeeld: gewichtsverlies, anorexie en anemie. Als een specialist de voorlopige diagnose heeft bevestigd rust op de huisarts de taak om het verloop van de ziekte voor de patiënt zo draaglijk mogelijk te maken; hierbij is inzicht in de mogelijkheden die het teamwork kan bieden onontbeerlijk. De specialist speelt hierbij uiteraard een belangrijke rol maar vaak is ook nauwe samenwerking met verschillende medewerkers van de 'eerste lijn' nodig; bijvoorbeeld - mede afhankelijk van het stadium - wijkverpleegkundige en maatschappelijk werkende.

De volgende aspecten verdienen bijzondere aandacht:

- Het is belangrijk dat de patiënt zo lang mogelijk zijn eigen plaats in het dagelijks leven inneemt.
- Er zijn tegenwoordig compensatiemogelijkheden voor tal van lichamelijke verminkingen, hetzij ontstaan door de ziekte, hetzij door de behandeling.
- Het is van groot belang dat de patiënt en zijn gezin zich te allen tijde tot de huisarts kunnen wenden voor steun en begeleiding.
- Vaak is de huisarts de eerst aangewezen die de patiënt hetzij direct hetzij

geleidelijk van de prognose van de ziekte op de hoogte moet brengen. Inzicht in de stadia volgens welke de verwerking van de op handen zijnde dood veelal verloopt is daarom wenselijk. Deze stadia zijn, ook al zijn ze niet geheel van elkaar af te grenzen: het stadium van de ontkenning en verdringing, het stadium van de opstandigheid, het stadium van de depressie en tenslotte het stadium van de aanvaarding.

- Naast de psychosociale begeleiding zal in vrijwel alle gevallen ook de pijnmedicatie een belangrijke rol spelen; ook het bestrijden van slapeloosheid en het bevorderen van een goede stoelgang kunnen van veel betekenis zijn voor het relatief welbevinden van de patiënt.

HET OPMERKEN VAN BIJWERKINGEN

De medicatie zal in de regel door de specialist worden ingesteld en in samenwerking met de huisarts onder controle worden gehouden. Het komt nogal eens voor dat er verschillende cytostatica worden voorgeschreven. De kans op een gunstig effect is daardoor groter; elk van deze stoffen kan dan vaak lager worden gedoseerd waardoor de bijwerkingen veelal kunnen worden beperkt. Het zal vaak de huisarts zijn die als eerste met bijwerkingen wordt geconfronteerd; daarom is het nodig dat hij op de hoogte is van de consequenties van de ingestelde behandeling.

Het hierna volgende overzicht geeft geen volledige opsomming van de bijwerkingen maar alleen die waar in het bijzonder de huisarts attent op moet zijn. In de regel zal de huisarts geen maatregelen nemen voordat hij contact heeft opgenomen met de specialist.

BIJWERKINGEN VAN CYTOSTATICA

Cytostatica werken voornamelijk op weefsels waarin een snelle vermeerdering van cellen plaatsvindt. De werking beperkt zich niet tot tumorcellen; ook het *beenmerg*, het *slijmvlies van het maagdarmkanaal*, de *huid* en de *gonaden en de foetus* worden beïnvloed. Bovendien kunnen cytostatica de *immunologische afweer* doen afnemen.

De schadelijke effecten van cytostatica zijn daardoor globaal als volgt in te delen:

- Remming van de functie van het *beenmerg*. Alle cytostatica veroorzaken in meer of mindere mate granulocytopenie, trombocytopenie en/of anemie. Bij granulocytopenie is de kans op infecties verhoogd, bij trombocytopenie kunnen ernstige bloedingen optreden. Geregelde controle van het bloedbeeld is dus noodzakelijk. De dosis dient te worden vastgesteld aan de hand van de lengte, het gewicht en de leeftijd van de patiënt; tevens moet rekening worden gehouden met de invloed van voorafgegane radio- en chemotherapie op de beenmergfunctie.

- Verschijnselen van het *maagdarmkanaal*, zoals misselijkheid, braken, stomatitis, faryngitis en diarree. Soms treden uitgebreide ulceraties op in mond- en keelholte. De diarree kan acuut en hevig zijn; de voedingstoestand en het water- en elektrolytenevenwicht van de patiënt verdienen dan extra aandacht. Tegen misselijkheid en braken kunnen anti-emetica worden toegepast.

- Invloed op de *huid* en hiermee samenhangende structuren.

De meeste cytostatica veroorzaken in meer of mindere mate haaruitval, in dit opzicht zijn cyclofosfamide en doxorubicine het meest bekend. Meestal is de haaruitval van tijdelijke aard. Bij lang voortgezette toediening van cytostatica treden soms erytheem, pigmentaties en nagelafwijkingen op.

- Invloed op *gonaden en foetus*.

Tijdens het gebruik van cytostatica zijn oligospermie of azoöspermie voorgekomen; of die altijd reversibel zijn is niet bekend. Amenorroe kan optreden. Ook kan ovariumfibrose voorkomen. Wegens de kans op beschadiging van de kiemcellen of van de vrucht dient aandacht te worden besteed aan de vorm van anticonceptie; dit geldt zowel voor de man als voor de vrouw. Zekerheidshalve dient een goede anticonceptie gewaarborgd te zijn gedurende de behandeling met cytostatica en drie tot zes maanden daarna. Indien de vrouw in die periode toch zwanger wordt, moet haar een abortus worden geadviseerd. Indien de man wordt behandeld kan het invriezen van sperma vóór de behandeling van nut zijn.

- Verminderde *immunologische afweer*. Door de verminderde immunologische afweer zullen infecties een ander en meestal ernstiger beloop hebben. Dit geldt zowel voor bacteriële als voor virus- en schimmelinfecties. Vooral virusinfecties kunnen heftiger verlopen. Of ook het risico van ernstige complicaties bij vaccinatie met levende, verzwakte virussen is verhoogd, staat nog niet vast. Vaccinatie met levend virus kan bij patiënten die met cytostatica (of met corticosteroiden) worden behandeld beter worden vermeden. Bij de bestrijding van bacteriële infecties geve men bij voorkeur antibiotica met een bactericide werking.

BIJWERKINGEN DIE BIJ SOMMIGE CYTOSTATICA BEKEND ZIJN

- *Invloed op het zenuwstelsel*. Van vinca-alkaloiden, met name van vincristine is het optreden van perifere neuropathie beschreven, gekenmerkt door een verzwakking van peesreflexen en paresthesieën (vooral in de benen), waarna pijn, spierzwakte, sensibiliteitsverlies en atrofie optreden.

- *Interstitiële pneumonie*, soms leidend tot longfibrose, komt voor bij de toepassing van het cytostatische antibioticum bleomycine. Bij longinfecties of CARA is de kans hierop verhoogd en mag bleomycine niet worden toegepast.

- *Myocardbeschadiging*, die soms acute hartinsufficiëntie tot gevolg heeft kan optreden bij het gebruik van de cytostatische antibiotica daunorubicine en doxorubicine; deze bijwerkingen zouden zeldzaam zijn indien een bepaalde dosis niet wordt overschreden. Deze cytostatica mogen bij hartziekten dan ook niet worden toegepast.

- *Hemorragische cystitis*, met soms ernstig bloedverlies, is beschreven bij het gebruik van de alkylerende stof cyclofosfamide.

- *Reactivering van (vrijwel genezen) dermatitis ten gevolge van radiotherapie* komt voor bij de toepassing van de cytostatische antibiotica: bleomycine, dactinomycine, daunorubicine en doxorubicine. Dit treedt soms enkele weken na het beëindigen van de radiotherapie nog op.

- *Ileus* als gevolg van obstipatie is voorgekomen bij het gebruik van vinca-

alkaloiden.

- *Trombose* door een *versterkte aggregatie van bloedplaatjes* is incidenteel beschreven bij het gebruik van het vinca-alkaloid vincristine.

- *Leverbeschadiging*, zoals levercirrose is waargenomen na de toepassing van de antimetaboliët methotrexaat, ook andere metaboliëten zoals azathioprine en mercaptopurine kunnen schadelijk zijn voor de lever (cholestase, levercelnecrose).

- Een *gestoorde uitscheiding van water*: 'waterintoxicatie' is voorgekomen bij het toepassen van de alkylerende stof cyclofosfamide.

BIJWERKINGEN VAN HORMONEN

De meest voorkomende bijwerkingen van de bij maligne aandoeningen toegepaste hormonen zijn: misselijkheid, hypercalciëmie en retentie van water (voor dit laatste: cave hartafwijkingen).

Oestrogenen kunnen o.m. aanleiding geven tot uterusbloedingen; er is een grotere kans op trombose. Bovendien treedt hypercalciëmie hierbij nogal eens op. *Anti-oestrogenen* geven meestal weinig bijwerkingen: misselijkheid, braken en hypercalciëmie komen voor.

Androgenen kunnen aanleiding geven tot virilisatieverschijnselen zoals hirsutisme en stemverandering.

Progestatieve stoffen geven mogelijk eveneens een verhoogd trombose-risico. *Corticosteroiden* kunnen aanleiding geven tot ulcus pepticum, hypertensie, stijging van de glucosespiegel, osteoporose, spieratrofie, oogcomplicaties (glaucoom, cataract); tevens is de kans op infecties verhoogd.

INTERACTIES MET ANDERE FARMACA

- Indien de antimetaboliët mercaptopurine gelijktijdig wordt toegepast met allopurinol moet men erop bedacht zijn dat de enzymatische afbraak van mercaptopurine door allopurinol wordt vertraagd. Allopurinol wordt soms gegeven bij acute leukemie waarbij door de cytostatica een versterkte lysis van cellen kan optreden, met als gevolg een verhoogde produktie van urinezuur. De dosis van mercaptopurine moet dan aanmerkelijk worden verlaagd.

- Door het toepassen van folinezuur

(citrovorumfactor, Ledervorin®) enige uren na het toedienen van methotrexaat, neemt de toxiciteit van methotrexaat af. Dit is een interactie waarvan in gunstige zin gebruik kan worden gemaakt.

- Het gebruik van anticoagulantia blijkt in de praktijk alleen problemen op te leveren indien zeer intensieve chemotherapie is toegepast en slijmvliesulceraties en trombocytopenie is opgetreden.

- Bij de toepassing van salicylaten is het risico van maagdarmulceraties verhoogd. Het gelijktijdig toedienen van

deze farmaca en cytostatica heeft in de praktijk echter nog weinig bezwaren opgeleverd.

- Bij een gelijktijdige toediening van het antimicrobiële middel cotrimoxazol en de antimetaboliëet methotrexaat zou er een verhoogde kans bestaan op stoornissen in de foliumzuurstofwisseling, met als gevolg slijmvliesulceraties en beenmergplasie.

- Tijdens de toediening van gentamycine te zamen met cefalotine zijn bij enkele patiënten die voordien met cisplatina waren behandeld ernstige nierfunctiestoornissen opgetreden.

CYTOSTATICA* EN HORMONEN	
<p>ALKYLERENDE STOFFEN</p> <p><i>Stikstofmosterd en afgeleide verbindingen</i></p> <p>chloormethine (Mustine hydrochloride®)</p> <p>chloorambucil (Leukeran®)</p> <p>cyclofosfamide (Endoxan®)</p> <p>estramustine (Estracyt®, een verbinding van stikstofmosterd en estradiol)</p> <p>melfalan (Alkeran®)</p> <p>pipobroman</p> <p>trofosfamide (Ixoten®)</p> <p><i>Nitrosoureumverbindingen</i></p> <p>carmustine</p> <p>lomustine (CeCeNu®)</p> <p><i>Ethyleenimineverbindingen</i></p> <p>thiothepa (Lederitepa®)</p> <p>tretamine</p> <p><i>Overige</i></p> <p>busulfan (Myleran®)</p> <p>etoglucide (Epodyl®)</p> <p>VINCA-ALKALOÏDEN</p> <p>remmen de kerndeling in de metafase</p> <p>vinblastine (Velbe®)</p> <p>vincristine (Oncovin®)</p> <p>CYTOSTATISCHE ANTIBIOTICA</p> <p>remmen o.m. de RNA-synthese</p> <p>bleomycine</p> <p>cactinomycine (= actinomycine C)</p> <p>dactinomycine (= actinomycine D, Cosmegen Lyovac®)</p> <p>daunorubicine (Cerubidine®)</p> <p>doxorubicine (Adriblastina®)</p> <p>mitomycine</p> <p>mitramycine (Mithracin®)</p>	<p>ANTIMETABOLIËTEN</p> <p><i>Foliumzuurantagonisten</i></p> <p>methotrexaat (Ledertrexate®)</p> <p><i>Pyrimidine-antagonisten</i></p> <p>cytarabine (Alexan®, Cytosar®)</p> <p>fluorouracil (= fluorouracil, Efudix® (zalf))</p> <p><i>Purine-antagonisten</i></p> <p>azathioprine (Imuran®)**</p> <p>mercaptopurine (Puri-Nethol®)</p> <p>thioguanine (Lanvis®)</p> <p>OVERIGE CYTOSTATICA</p> <p>asparaginase (Crasnitin®)</p> <p>cis-diaminedichloro-platinum ("cis-platina")</p> <p>dacarbazine (Déticène®, Dtic "Dome"®)</p> <p>hydroxycarbamide (Hydrea®)</p> <p>procarbazine (Natulan®)</p> <p>HORMONEN (enkele preparaten worden hier vermeld)</p> <p><i>oestrogenen</i> (ethinylestradiol, Lynoral®; diëthylstilbestrol, Honvan®)</p> <p><i>'anti-oestrogenen'</i> (tamoxifen, Nolvadex®)</p> <p><i>androgenen</i> (drostanolonpropionaat, Masteron®; fluoxymesteron, Halotestin®)</p> <p><i>progestatieve stoffen</i></p> <p>(medroxyprogesteronacetaat, Depo-Provera® 500 en -1000, Farlutal® 100 mg, Farlutal Depot® 500, Provera® 100 mg; megestrolacetaat, Niagestin®)</p> <p><i>corticosteroiden</i></p> <p>* ingedeeld naar aangrijpingspunt op de celactiviteit</p> <p>** wordt bij maligne aandoeningen niet toegepast</p>

Gebu® 15'78

Geneesmiddelenbulletin

Redactieraad:

Prof. Dr. I.L. Bonta, Rotterdam
 Mw Th.J. Bouwman, Rotterdam
 Dr. J. Bijlmer, Deventer
 Dr. E. van der Does, Rotterdam
 Dr. O.M.J. Driessen, Leiden
 Dr. A.J. Dunning, Amsterdam

S. Flikweert, Nijkerk
 Dr. H.A. van Geuns, Leidschendam
 Prof. Dr. T. Huizinga, Groningen
 Dr. W. de Jong, Utrecht
 Dr. I.Ph.L. Koperberg, Utrecht
 Dr. H. Mattie, Leiden

Dr. Jan van der Meer, Rotterdam
 Dr. A.S.J.P.A.M. van Miert, Utrecht
 Dr. J.P. Nater, Groningen
 Dr. P. Siderius, Leidschendam
 Dr. C.A. Teijgeler, Leidschendam
 R.W. Zaandoordijk, Warmond

Redactiecommissie: Mw Th.J. Bouwman, Dr. E. van der Does, Dr. M.N.G. Dukes, Dr. A.J. Dunning, Prof. Dr. T. Huizinga, Dr. I.Ph.L. Koperberg, Mw H.H. Kortland-Brinkman

Copyright: Geneesmiddelenbulletin

Verschijnt eenmaal per veertien dagen
Uitgave: Ministerie van Volksgezondheid en Milieuhygiëne