13. Antitumorale middelen

13.1. Chemotherapie
13.2. Targeted Therapie
13.3. Immuuntherapie
13.4. Diverse antitumorale middelen
13.5. Anti-hormonale middelen in de oncologie
13.6. Middelen bij ongewenste effecten van antitumorale middelen

Chemotherapie, *targeted therapie*, immuuntherapie, diverse antitumorale middelen, antihormonale middelen en detoxificantia komen in dit hoofdstuk aan bod.

Chemotherapie en *targeted therapie* richten zich tegen kankercellen, maar op verschillende manieren. Chemotherapie heeft een cytotoxisch effect en maakt geen onderscheid tussen kankercellen en sneldelende normale cellen, wat ongewenste effecten kan veroorzaken in gezonde weefsels. Targeted therapie richt zich specifiek op kankercellen of op de tumoromgeving wat leidt tot een gerichtere aanpak. Hoewel dit doorgaans resulteert in minder schade aan gezonde cellen, kunnen er nog steeds belangrijke ongewenste effecten optreden.

Targeted therapie wordt onderverdeeld in monoklonale antilichamen, antilichaam-geneesmiddel-conjugaten, proteïne-kinase inhibitoren, PARP- inhibitoren, proteasoominhibitoren en inhibitoren van de *Hedgehog*-signaalroute. Antilichaam-geneesmiddel-conjugaten zijn een hybride vorm van *targeted* therapie en chemotherapie, waarbij een doelgericht antilichaam een cytotoxisch geneesmiddel aflevert aan tumorcellen.

Immuuntherapie is een andere benadering die het immuunsysteem stimuleert om effectief tegen de kankercellen te reageren. Immuuntherapie wordt onderverdeeld in immuuncheckpoint-inhibitoren, celtherapie, bispecifieke T-cel *engangers* en diverse immunotherapeutische middelen.

De erythropoëtines, die o.a. gebruikt worden bij anemie ten gevolge van chemotherapie, worden besproken in *2.3.1.1.*. De hematopoiëtische groeifactoren gebruikt bij neutropenie door chemotherapie, worden besproken in *2.3.3.*.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Het gebruik van antitumorale middelen behoort tot het domein van de arts gespecialiseerd in de behandeling van kanker. Het indicatiegebied voor vele antitumorale middelen wordt regelmatig uitgebreid in functie van nieuwe studies. Precieze indicaties worden hier dan ook niet gegeven; er wordt verwezen naar de SKP's.

Contra-indicaties

- **Zwangerschap en borstvoeding (zie rubriek "Zwangerschap en borstvoeding").**
- Beenmergdepressie zoals beenmerghypoplasie, leukopenie, ernstige anemie of trombocytopenie.
- Ernstige infecties zoals tuberculose, HIV of andere immunodeficiëntiesyndromen.
- Het gebruik van levende vaccins is gecontra-indiceerd tijdens een behandeling met antitumorale middelen (zie ook *advies van de Hoge Gezondheidsraad*).

Ongewenste effecten

Sommige ongewenste effecten zijn het gevolg van een aantasting van cellen die zich vlug delen, bv. ter hoogte van het beenmerg of de maag-darmmucosa. Andere ongewenste effecten worden gezien met bepaalde middelen of bepaalde klassen, bv. de cardiotoxiciteit van de anthracyclines, de longtoxiciteit van bleomycine, de renale toxiciteit van cisplatine.

Volgende ongewenste effecten kunnen gezien worden met talrijke antitumorale middelen.

- Nausea, braken, diarree.
- Irritatie ter hoogte van de toedieningsplaats, weefselnecrose bij extravasatie.
- Overgevoeligheidsreacties.

- Beenmergdepressie met neutropenie (risico van ernstige infecties), anemie, trombocytopenie (risico van bloedingen).
- Moeheid, soms lang na stoppen van de behandeling.
- Huid- en mucosa-aantasting, alopecie, mucositis.
- Hyperuricemie (tumorlysis-syndroom) door massale destructie van maligne cellen.
- Specifieke orgaantoxiciteit (ter hoogte van hart, hersenen, longen, nier, blaas, ovaria, testes,…).
- Secundaire maligniteiten.
    - Sommige antitumorale middelen zijn zelf carcinogeen. Dit is moeilijk te beoordelen omdat het vaak onduidelijk is of een secundaire maligniteit geassocieerd is aan de primaire aandoening, dan wel veroorzaakt wordt door de antitumorale behandeling. Ook worden antitumorale middelen vaak in associatie gegeven of samen met bestraling zodat het moeilijk uit te maken is welk middel verantwoordelijk kan zijn voor het optreden van een secundaire maligniteit.
    - Met de chemotherapeutica worden secundaire maligniteiten vooral gezien met alkylerende middelen, de topo-isomerase-2-inhibitor etoposide en anthracyclines. Het gaat vooral om hematologische maligniteiten.
    - PARP-inhibitoren geven een verhoogd risico op secundaire hematologische maligniteiten (myelodysplastisch syndroom/acute myeloïde leukemie).
- Na behandeling met chemotherapie als kind of adolescent kunnen allerlei ongewenste effecten nog op volwassen leeftijd optreden [*zie Folia februari 2017*].
- Het profiel van de ongewenste effecten met de "*targeted therapies*" is verschillend van dit van de klassieke antitumorale middelen. De voornaamste ongewenste effecten die frequenter of meer uitgesproken gezien worden met bepaalde middelen of klassen, worden vermeld bij deze middelen of klassen. Het is onmogelijk in detail alle ongewenste effecten te vermelden: de SKP en gespecialiseerde werken dienen geraadpleegd te worden.

Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap.**
    - **Voor de meeste antitumorale middelen bestaan bewijzen of vermoedens van een schadelijke invloed op het ongeboren kind (teratogene en mutagene effecten, embryotoxiciteit), of van verminderde vruchtbaarheid. Dit geldt vooral voor bepaalde alkylerende middelen, antimetabolieten en anthracyclines, tretinoïne en thalidomide en zijn analogen lenalidomide en pomalidomide.** Voor de recenter geïntroduceerde middelen (bv. proteïnekinase-inhibitoren, monoklonale antilichamen) is er minder of geen ervaring bij de mens. In principe zijn alle antitumorale middelen dan ook gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap, en zal in ieder geval getracht worden toediening in het eerste trimester te vermijden.
    - **Bij gebruik van antitumorale middelen bij de vrouw of bij de man is strikte anticonceptie aangewezen voor de start van de behandeling, tijdens de behandeling en meestal enkele weken tot maanden nadien.** Hoeveel tijd ervoor en nadien dit aangewezen is, wordt in sommige SKP's vermeld. Daarbij moet men erop bedacht zijn dat sommige antitumorale middelen een invloed kunnen hebben op de betrouwbaarheid van hormonale anticonceptie, en in dat geval is een dubbele anticonceptie (hormonaal en barrière) aangewezen.
- **Borstvoeding: rekening houdend met de vele onzekerheden over de mogelijke schadelijke invloed van deze geneesmiddelen voor de zuigeling lijkt het zinvol borstvoeding bij de vrouw die antitumorale middelen neemt te beschouwen als gecontra-indiceerd.**

Interacties

- De antitumorale middelen hebben een nauwe therapeutisch-toxische marge waardoor interacties onderling of met andere geneesmiddelen vaak klinisch relevant zijn. Deze interacties kunnen leiden tot verlies van doeltreffendheid of toename van de ongewenste effecten. Bij gebruik van gelijk welk geneesmiddel bij een patiënt op antitumorale therapie is dus voorzichtigheid geboden; dit geldt ook voor

sommige voedingssupplementen, kruiden of voeding (bv. pompelmoes). Combineren van middelen met toxiciteit op hetzelfde orgaan (bv. beenmerg, nier) verhoogt het risico van toxiciteit.
- Versterking of vermindering van het effect van vitamine K-antagonisten is mogelijk (*zie Tabel 2a. in 2.1.2.1.1.*).
- Voeding kan de intestinale resorptie van bepaalde orale antitumorale middelen beïnvloeden.
- **Zeer veel farmacokinetische interacties via de CYP-enzymen en P-gP zijn mogelijk** met antitumorale middelen. Zie hieromtrent *Tabel Ic. in Inl.6.3.*, *Tabel Id. in Inl.6.3.* en de SKP's.

Bijzondere voorzorgen

- Regelmatige controles van bloedbeeld en van nier- en leverfunctie zijn nodig.
- Voor sommige antitumorale middelen zijn voor of tijdens de behandeling controles nodig van de hartfunctie (bv. bij anthracyclines, trastuzumab) of de longfunctie (bv. bij bleomycine).
- Er is voor vele chemotherapeutica voldoende hydratie noodzakelijk om de niertoxiciteit te beperken.
- Verminderde resorptie van geneesmiddelen is mogelijk bij uitgesproken letsels van de gastro-intestinale tractus.
- Bij het manipuleren van antitumorale middelen door medisch personeel (bv. bij bereiden van infusen) moeten aangepaste voorzorgen genomen worden, zeker bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd.
- Voor specifieke bijzondere voorzorgen dienen de SKP's geraadpleegd te worden.

13.1. Chemotherapie

13.1.1. Alkylerende middelen

Deze geneesmiddelen bezitten sterk reactieve alkylgroepen die zich binden aan bepaalde celbestanddelen, in het bijzonder aan DNA. Alkylerende middelen hebben ook immuunsuppressieve eigenschappen.

13.1.1.1. Stikstofmosterd en derivaten

Indicaties (synthese van de SKP)

- Zie SKP.

Contra-indicaties

- **Zwangerschap en borstvoeding.**
- Cyclofosfamide: ook acute infecties, urineweginfecties, hemorragische cystitis, urinewegobstructies.
- Ifosfamide: ook beenmergdepressie, acute urineweginfecties, hemorragische cystitis, urinewegobstructie, ernstige leverinsufficiëntie.

Ongewenste effecten

- *Zie 13. Antitumorale middelen*
- Longfibrose.
- Chloorambucil: ook neuropathie.
- Cyclofosfamide en ifosfamide: ook hemorragische cystitis met als antidotum mesna (*zie 13.6.*).
- Melfalan: ook overgevoeligheidsreacties gaande tot anafylaxie.

Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 13. Antitumorale middelen*

Interacties

- *Zie 13. Antitumorale middelen*

Bijzondere voorzorgen

- *Zie 13. Antitumorale middelen*

13.1.1.2. Platinumderivaten

Indicaties (synthese van de SKP)

- Zie SKP.

Contra-indicaties

- *Zie 13. Antitumorale middelen*
- **Zwangerschap en borstvoeding.**
- Carboplatine: ook ernstige nierinsufficiëntie.
- Cisplatine: ook matige of ernstige nierinsufficiëntie, perifere neuropathie, bestaande gehoorproblemen.
- Oxaliplatine: ook ernstige nierinsufficiëntie, perifere neuropathie met functieverlies en risicofactoren voor QT-verlenging (*zie Inl.6.2.2.*).

Ongewenste effecten

- *Zie 13. Antitumorale middelen*
- Uitgesproken nausea en braken.
- Overgevoeligheidsreacties.
- Nefro- en ototoxiciteit (vooral cisplatine, minder carboplatine).
- Neurotoxiciteit: perifere neuropathie met paresthesieën, soms irreversibel (vooral met oxaliplatine, minder met cisplatine en zelden met carboplatine).
- Oxaliplatine:
  - Ook verlenging van het QT-interval.
  - Typische koude-paresthesieën die vooral optreden bij lage omgevingstemperatuur of bij contact met koude voorwerpen, voeding en drank.

Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 13. Antitumorale middelen*

Interacties

- *Zie 13. Antitumorale middelen*
- Toename van de longtoxiciteit van bleomycine bij associëren met cisplatine.
- Oxaliplatine: verhoogd risico van *torsades de pointes* bij associëren met andere middelen die het risico van QT-verlenging verhogen (*zie Inl.6.2.2.*).

Bijzondere voorzorgen

- *Zie 13. Antitumorale middelen*
- Bij gedaalde nierfunctie wordt de voorkeur gegeven aan carboplatine boven cisplatine.

13.1.1.3. Andere alkylerende middelen

Indicaties (synthese van de SKP)

- Zie SKP.

Contra-indicaties

- *Zie 13. Antitumorale middelen*
- **Zwangerschap en borstvoeding.**
- Bendamustine: ook ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

- Dacarbazine: ook ernstige nierinsufficiëntie, ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- *Zie 13. Antitumorale middelen*
- Longfibrose.
- Bendamustine: ook icterus en leverinsufficiëntie.
- Temozolomide: ook fotosensibilisatie en neuropathie.
- Thiotepa: ook graft-versus-host-ziekte, hemorragische cystitis, leuko-encefalopathie.

Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 13. Antitumorale middelen*

Interacties

- *Zie 13. Antitumorale middelen*

Bijzondere voorzorgen

- *Zie 13. Antitumorale middelen*

13.1.2. Antimetabolieten

Antimetabolieten interfereren met de synthese van nucleïnezuren en eiwitten.

13.1.2.1. Methotrexaat (hooggedoseerd)

Plaatsbepaling

- De foliumzuurantagonist methotrexaat wordt gebruikt als antitumoraal middel en heeft in de SKP als indicatie allerlei maligne aandoeningen. Methotrexaat in **lage dosis** heeft in de SKP ook als indicatie artritis, psoriasis en de ziekte van Crohn en wordt besproken in *9.2.1.*. Bij deze chronische ziekten wordt slechts **één dosis per week** gegeven.
- Het wordt ook, op basis van verschillende klinische studies, in het ziekenhuis gebruikt als alternatief voor chirurgie bij extra-uteriene zwangerschap (*off label* gebruik). In dat geval moet een nieuwe zwangerschap binnen de eerste 3 maanden vermeden worden.[1]

Indicaties (synthese van de SKP)

- Zie SKP.

Contra-indicaties

- **Zwangerschap en borstvoeding.**
- Alcoholmisbruik.
- Mond-, maag- en darmulcera, stomatitis.
- Vooraf bestaande beenmergdepressie (zoals beenmerghypoplasie, leukopenie, trombocytopenie of significante anemie).
- Ernstige, acute of chronische infecties zoals tuberculose en HIV.
- Ernstige nierinsufficiëntie, ook matige nierinsufficiëntie bij hoge doses.
- Ernstige leverinsufficiëntie.
- Gelijktijdige vaccinatie met levende vaccins.

Ongewenste effecten

- *Zie 13. Antitumorale middelen*
- Hematologische toxiciteit.
- Gastro-intestinale letsels: stomatitis, buccale en soms gastro-intestinale ulceraties.

- Gestoorde levertesten, verhoogd bilirubinegehalte, hepatotoxiciteit.
- Ernstige nefropathie, nierinsufficiëntie.
- Interstitieel longlijden.

Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 13. Antitumorale middelen*

Interacties

- *Zie 13. Antitumorale middelen*
- Verhoogde hematologische toxiciteit bij associëren met trimethoprim (en co-trimoxazol).
- Verhoogde toxiciteit van methotrexaat (vooral wanneer gebruikt in hoge dosis) bij associëren met NSAID en acetylsalicylzuur (vooral aan de analgetische dosis).
- Risico van verhoogde toxiciteit van methotrexaat (vooral wanneer gebruikt in hoge dosis) bij gelijktijdig gebruik van een PPI. Bij gebruik van hoge doses methotrexaat het PPI best tijdelijk stoppen.
- Verhoogde toxiciteit van methotrexaat bij associëren met een penicilline.
- Verhoogde methotrexaatplasmaconcentratie door verminderde renale excretie bij associëren met probenecid, een remmer van de OAT1- en OAT3-transporters.

Bijzondere voorzorgen

- *Zie 13. Antitumorale middelen*
- Frequente controles van hematologische parameters, nierfunctie, elektrolyten, levertesten en bilirubine zijn noodzakelijk.
- Alcoholgebruik vermijden wegens verhoogd risico van levertoxiciteit.
- Bij gebruik van hooggedoseerd methotrexaat wordt folinezuur of levofolinezuur gegeven om de hematologische toxiciteit tegen te gaan (*rescue*, *zie 14.2.2.7.*).

13.1.2.2. Purine-analogen

De purine-analogen hebben een antagonistische werking.

Plaatsbepaling

- Cladribine voor intraveneus of subcutaan gebruik heeft haarcelleukemie als indicatie in de SKP. Cladribine voor orale toediening (Mavenclad®) heeft multiple sclerose als indicatie in de SKP: *zie 10.14.*.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Zie SKP.

Contra-indicaties

- *Zie 13. Antitumorale middelen*
- **Zwangerschap en borstvoeding.**
- Clofarabine: ook ernstige nierinsufficiëntie, ernstige leverinsufficiëntie (SKP).
- Fludarabine: ook hemolytische anemie; ernstige nierinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- *Zie 13. Antitumorale middelen*
- Hematologische toxiciteit.
- Gastro-intestinale letsels: stomatitis, buccale en soms gastro-intestinale ulceraties.
- Cladribine: ook grieperig syndroom.
- Fludarabine en nelarabine: ook perifere en centrale neurotoxiciteit.
- Mercaptopurine: ook levertoxiciteit, kristallurie.
- Tioguanine: ook levertoxiciteit, hepatische veneuze occlusie, portale hypertensie.

Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 13. Antitumorale middelen*

Interacties

- *Zie 13. Antitumorale middelen*
- Mercaptopurine:
  - verminderd effect van vitamine K-antagonisten;
  - vertraagde afbraak door xanthine-oxidase-inhibitoren (allopurinol, febuxostat), met verhoogde hematologische toxiciteit.

Bijzondere voorzorgen

- *Zie 13. Antitumorale middelen*

13.1.2.3. Pyrimidine-analogen

Capecitabine en tegafur zijn prodrugs van fluorouracil.
Tegafur is beschikbaar als onderdeel van een combinatiepreparaat met gimeracil en oteracil. Gimeracil remt de afbraak van fluorouracil, oteracil vermindert de ongewenste effecten van fluorouracil.
Fluorouracil wordt ook lokaal toegepast (*zie 15.13.*).

Indicaties (synthese van de SKP)

- Zie SKP.

Contra-indicaties

- *Zie 13. Antitumorale middelen*
- **Zwangerschap en borstvoeding.**
- Azacitidine: ook maligne levertumoren (SKP).
- Capecitabine: ook ernstige nierinsufficiëntie, ernstige leverinsufficiëntie (SKP).
- Fluorouracil: ook ernstige leverinsufficiëntie (SKP).
- Fluorouracil, capecitabine en tegafur: ook gebruik samen met brivudine (*zie rubriek "Interacties"*); dihydropyrimidinedehydrogenase(DPD)-deficiëntie (*zie rubriek "Ongewenste effecten"*).

Ongewenste effecten

- *Zie 13. Antitumorale middelen*
- Hematologische toxiciteit.
- Gastro-intestinale letsels: stomatitis, buccale en soms gastro-intestinale ulceraties.
- Azacitidine en decitabine : ook reacties ter hoogte van de injectieplaats.
- Cytarabine: ook vertigo, centrale en perifere neurotoxiciteit, grieperig syndroom, lever- en niertoxiciteit, rash, conjunctivitis.
- Fluorouracil, capecitabine en tegafur:
  - Ook stomatitis, diarree, cardiotoxiciteit, cerebellaire ataxie, rash, hand-voetsyndroom, oogirritatie, oedeem.
  - Ongeveer 5 tot 8% van de bevolking heeft een **dihydropyrimidinedehydrogenase (DPD)-deficiëntie**, wat bij gebruik van deze middelen kan leiden tot **toxiciteit die dodelijk kan zijn**.
- Gemcitabine: ook hemolytisch-uremisch syndroom, oedeem, cardiotoxiciteit, grieperig syndroom, interstitieel longlijden.

Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 13. Antitumorale middelen*

Interacties

- *Zie 13. Antitumorale middelen*
- Fluorouracil, capecitabine en tegafur: verhoogde toxiciteit, **gaande tot fatale reacties** bij associëren met brivudine.
- Fluorouracil, capecitabine en tegafur: verhoogde toxiciteit bij associëren met folinezuur of foliumzuur.

Bijzondere voorzorgen

- *Zie 13. Antitumorale middelen*
- Fluorouracil, capecitabine en tegafur: testen op DPD-deficiëntie voorafgaand aan de behandeling wordt aanbevolen (SKP). De bloeduracilspiegels gebruikt voor DPD-fenotypering moeten voorzichtig geïnterpreteerd worden bij patiënten met matige of ernstige nierinsufficiëntie.

13.1.2.4. Andere antimetabolieten

Pemetrexed, hydroxycarbamide, raltitrexed en trifluridine zijn antimetabolieten. Trifluridine is enkel beschikbaar in vaste associatie met tipiracil, een inhibitor van het metabolisme van trifluridine.
Hydroxycarbamide wordt ook gebruikt bij ernstige vormen van sikkelcelziekte (*zie 2.3.4.*)

Indicaties (synthese van de SKP)

- Zie SKP.

Contra-indicaties

- *Zie 13. Antitumorale middelen*
- **Zwangerschap en borstvoeding.**
- Raltitrexed: ook ernstige nierinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- *Zie 13. Antitumorale middelen*
- Hematologische toxiciteit.
- Gastro-intestinale letsels: stomatitis, buccale en soms gastro-intestinale ulceraties.
- Rash.
- Dyspneu, interstitiële longaantasting.
- Neuropathie.
- Levertoxiciteit.

Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 13. Antitumorale middelen*

Interacties

- *Zie 13. Antitumorale middelen*

Bijzondere voorzorgen

- *Zie 13. Antitumorale middelen*
- Pemetrexed: ter preventie van de toxiciteit en de ernstige allergische reacties dienen patiënten gelijktijdig corticosteroïden, foliumzuur en vitamine B_{12} te krijgen.

13.1.3. Antitumorale antibiotica

Sommige door streptomyces-stammen geproduceerde antibiotica zijn te toxisch om als antibacteriële geneesmiddelen te worden gebruikt, maar hebben antitumorale eigenschappen.

13.1.3.1. Anthracyclines en mitoxantron

Plaatsbepaling

- Mitoxantron heeft in de SKP als indicatie bepaalde tumoren en bepaalde vormen van multiple sclerose (*zie 10.14.*).

Indicaties (synthese van de SKP)

- Zie SKP.

Contra-indicaties

- *Zie 13. Antitumorale middelen*
- **Zwangerschap en borstvoeding.**
- Vroegere behandeling met maximale cumulatieve doses anthracyclines.
- Gebruik in combinatie met radiotherapie.
- Ernstig hartfalen; recent myocardinfarct; ernstige aritmieën.
- Doxorubicine, epirubicine, idarubicine: ook ernstige leverinsufficiëntie (SKP).
- Idarubicine: ook ernstige nierinsufficiëntie (SKP).
- Voor intravesicale toediening: ook urineweginfectie; hematurie; invasieve blaastumoren; urethravernauwing.

Ongewenste effecten

- *Zie 13. Antitumorale middelen*
- Belangrijke cardiotoxiciteit, die tot jaren na stoppen van de behandeling kan optreden en meestal irreversibel is. De cardiotoxiciteit is o.a. afhankelijk van de totale cumulatieve dosis.
- Stomatitis, oesofagitis.
- Hoge koorts binnen de 24 uur na toediening.
- Belangrijke weefselnecrose bij extravasatie (antidotum: dexrazoxaan, *zie 13.6.*).
- Doxorubicine in gepegyleerde liposomen: vergeleken met conventioneel doxorubicine minder cardiotoxiciteit maar meer mucocutane toxiciteit zoals hand-voetsyndroom en stomatitis.
- Mitoxantron: ook blauwverkleuring van sclerae en urine.

Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 13. Antitumorale middelen*

Interacties

- *Zie 13. Antitumorale middelen*

Bijzondere voorzorgen

- *Zie 13. Antitumorale middelen*
- Regelmatige controle van de cardiale ejectiefractie is vereist.

13.1.3.2. Bleomycine

Plaatsbepaling

- Bleomycine heeft in de SKP als indicatie verschillende tumoren.
- Bleomycine wordt ook intralesioneel gebruikt bij de lokale behandeling van therapieresistente wratten en niet-melanoom huidkanker op basis van beperkte evidentie (indicaties niet vermeld in de SKP).[2 3]
- Bleomyicne kan ook gebruikt worden voor maligne pericarditis[2] via een intrapericardiale toediening (indicatie niet vermeld in de SKP).

Indicaties (synthese van de SKP)

- Zie SKP.

Contra-indicaties

- *Zie 13. Antitumorale middelen*
- **Zwangerschap en borstvoeding.**

Ongewenste effecten

- *Zie 13. Antitumorale middelen*, maar minder hematologische toxiciteit.
- Longtoxiciteit, gaande tot longfibrose.
- Stomatitis, oesofagitis.
- Hyperkeratose, hyperpigmentatie van de huid.
- Extravasatie bij intraveneuze toediening kan leiden tot ernstige pijn, weefselbeschadiging en necrose.

Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 13. Antitumorale middelen*

Interacties

- *Zie 13. Antitumorale middelen*
- Syndroom van Raynaud bij associëren met vinblastine.
- Toename van de longtoxiciteit bij associëren met cisplatine.

Bijzondere voorzorgen

- *Zie 13. Antitumorale middelen*

13.1.3.3. Mitomycine

Indicaties (synthese van de SKP)

- Zie SKP.

Contra-indicaties

- *Zie 13. Antitumorale middelen*
- **Zwangerschap en borstvoeding.**

Ongewenste effecten

- *Zie 13. Antitumorale middelen*
- Longtoxiciteit gaande tot longfibrose, renale toxiciteit, stomatitis, hemolytisch-uremisch syndroom.
- Ulceratie bij extravasatie.

Zwangerschap, borstvoeding, interacties en voorzorgen

- *Zie 13. Antitumorale middelen*

13.1.4. Topo-isomerase-inhibitoren

13.1.4.1. Topo-isomerase 1-inhibitoren

Indicaties (synthese van de SKP)

- Zie SKP.

Contra-indicaties

- *Zie 13. Antitumorale middelen*
- **Zwangerschap en borstvoeding.**
- Irinotecan: ook inflammatoire darmziekten, intestinale obstructie; ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- *Zie 13. Antitumorale middelen*
- Ernstige hematologische toxiciteit.
- Irinotecan: ook ernstige diarree, verminderde eetlust, koorts, cholinerg syndroom (rinitis, speekselvloed, zweten, bradycardie, miosis, hyperperistaltiek) dat uitdroging kan veroorzaken, verhoging van het bilirubine en van de leverenzymen.
- Topotecan: ook moeheid, diarree.

Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 13. Antitumorale middelen*
- Borstvoeding is gecontra-indiceerd tot 1 maand na de laatste toediening van irinotecan in liposomale vorm.

Interacties

- *Zie 13. Antitumorale middelen*

Bijzondere voorzorgen

- *Zie 13. Antitumorale middelen*

13.1.4.2. Topo-isomerase 2-inhibitoren

Dexrazoxaan, een topo-isomerase-2-inhibitor die wordt voorgesteld als antidotum bij extravasatie van de anthracyclines, wordt besproken in *13.6.*; etoposide wordt hier besproken.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Zie SKP.

Contra-indicaties

- *Zie 13. Antitumorale middelen*
- **Zwangerschap en borstvoeding.**

Ongewenste effecten

- *Zie 13. Antitumorale middelen*
- Perifere en centrale neurotoxiciteit, ernstige hematologische toxiciteit, hypotensie bij intraveneuze toediening.

Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 13. Antitumorale middelen*

Interacties

- *Zie 13. Antitumorale middelen*

Bijzondere voorzorgen

- *Zie 13. Antitumorale middelen*

13.1.5. Microtubulaire inhibitoren

13.1.5.1. Vinca rosea-alkaloïden

Indicaties (synthese van de SKP)

- Zie SKP.

Contra-indicaties

- *Zie 13. Antitumorale middelen*
- **Zwangerschap en borstvoeding.**
- Vincristine: ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- *Zie 13. Antitumorale middelen*
- Obstipatie en soms paralytische ileus.
- Syndroom van inadequate secretie van het antidiuretisch hormoon (SIADH), met hyponatriëmie bij hoge doses.
- Belangrijke necrose met ulceratie bij extravasatie.
- Vinblastine en vincristine: ook centrale en perifere neurologische toxiciteit, met stoornissen van het autonome zenuwstelsel. Voor vincristine is de beenmergdepressie minder, maar de neurotoxiciteit meer uitgesproken.

Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 13. Antitumorale middelen*

Interacties

- *Zie 13. Antitumorale middelen*
- Vinblastine: syndroom van Raynaud bij associëren met bleomycine.

Bijzondere voorzorgen

- *Zie 13. Antitumorale middelen*

13.1.5.2. Taxanen

Indicaties (synthese van de SKP)

- Zie SKP.

Contra-indicaties

- *Zie 13. Antitumorale middelen*
- **Zwangerschap en borstvoeding.**
- Cabazitaxel, docetaxel: ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- *Zie 13. Antitumorale middelen*
- Verhoogde capillaire permeabiliteit met hypotensie en oedeem.
- Overgevoeligheidsreacties.
- Polyneuritis.
- Nagelveranderingen waaronder nagelloslating.

Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 13. Antitumorale middelen*

Interacties

- *Zie 13. Antitumorale middelen*

Bijzondere voorzorgen

- *Zie 13. Antitumorale middelen*
- Bij gebruik van taxanen worden vooraf corticosteroïden toegediend ter preventie van overgevoeligheidsreacties en capillaire hyperpermeabiliteit.

13.1.5.3. Eribuline

Eribuline is een analoog van halichondrine dat geïsoleerd wordt uit een zeespons.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Zie SKP.

Contra-indicaties

- *Zie 13. Antitumorale middelen*
- **Zwangerschap en borstvoeding.**

Ongewenste effecten

- *Zie 13. Antitumorale middelen*
- Perifere neuropathie.

Zwangerschap, borstvoeding, interacties en voorzorgen

- *Zie 13. Antitumorale middelen*

13.1.6. Antitumorale associaties

Het gaat om de associatie van daunorubicine en cytarabine in liposomale vorm.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Zie SKP.

Contra-indicaties, ongewenste effecten, zwangerschap, borstvoeding, interacties en voorzorgen

- Voor cytarabine: *zie 13.1.2.3.*.
- In tegenstelling tot niet-liposomaal cytarabine, is er voor liposomaal cytarabine geen dosisaanpassing nodig bij matige of ernstige nierinsufficiëntie.
- Voor daunorubicine: *zie 13.1.3.1.*.

13.2. Targeted therapie

13.2.1. Monoklonale antilichamen

Monoklonale antilichamen horen bij de zogenaamde “targeted therapie”. Ze richten zich specifiek op kankercellen of op hun micro-omgeving. Sommige monoklonale antilichamen worden vaak gecombineerd met andere antitumorale middelen zoals chemotherapie.
De volgende monoklonale antilichamen worden hier besproken:

- Antilichamen gericht tegen B-cellen: rituximab (via CD20), obinutuzumab (via CD20), tafasitamab (via

CD19).
- CD38-remmers: daratumumab, isatuximab.
- EGFR-remmers: cetuximab, panitumumab.
- HER2-remmers: trastuzumab, pertuzumab.
- Angiogenese-remmers: bevacizumab (via VEGF-A), ramucirumab (via VEGFR-2).
- Andere: elotuzumab (gericht tegen SLAMF7), mogamulizumab (CCR4-remmer), dinutuximab (gericht tegen GD2).

Plaatsbepaling

- De hier besproken monoklonale antilichamen worden gebruikt bij kanker. Ze werken door tumorcellen direct aan te vallen, de immuunrespons te moduleren (elotuzumab, mogamulizumab) of tumorangiogenese te remmen (bevacizumab, ramucirumab).
- Monoklonale antilichamen die het immuunsysteem inzetten tegen kanker worden vermeld in *13.3.*.
- Monoklonale antilichamen die gekoppeld zijn aan een cytotoxisch middel worden besproken in *13.2.2.*.
- Bevacizumab wordt *off-label* soms ook gebruikt bij maculadegeneratie (*zie 16.9.*).[4]
- Rituximab heeft in de SKP ook als indicaties reumatoïde artritis resistent tegen de andere *disease modifying antirheumatic drugs* (*zie 9.2.*), granulomatose met polyangiitis en microscopische polyangiitis (voor MabThera®) en pemfigus.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Zie SKP.
- Voor sommige van deze biologische geneesmiddelen zijn één of meerdere biosimilars beschikbaar. Biosimilars hebben niet noodzakelijk alle indicaties van het referentieproduct (*zie Inl.3.*).

Contra-indicaties

- **Zwangerschap en borstvoeding.**

Ongewenste effecten

- *Zie 13. Antitumorale middelen*
- Bevacizumab: hypertensie, bloedingen (epistaxis, tumorgeassocieerde bloedingen zoals gastro-intestinale bloedingen), vertraagde wondgenezing, trombo-embolie, proteïnurie, diarree, braken, stomatitis, gastro-intestinale perforaties, fistels, hematologische stoornissen, infecties, infusiegerelateerde reacties, hypomagnesiëmie; meldingen van kaakbeennecrose en posterieur reversibel encefalopathiesyndroom.
- Cetuximab: dermatologische toxiciteit, hypomagnesiëmie, hypocalciëmie, gastro-intestinale stoornissen zoals diarree, verhoogde leverwaarden, infusiegerelateerde reacties, oculaire bijwerkingen; soms veneuze trombo-embolie en interstitiële longziekte.
- Daratumumab: infusiegerelateerde reacties, hematologische stoornissen, hypogammaglobulinemie, infecties (o.a. pneumonie), gastro-intestinale stoornissen, hypertensie, perifere neuropathie.
- Dinutuximab: ernstige neuropathische pijn, perifere neuropathie, agitatie, angst, infusiegerelateerde reacties, hematologische stoornissen, infecties, visusstoornissen, capillaire extravasatie met hypotensie.
- Elotuzumab: infusiegerelateerde reacties, hematologische stoornissen, infecties (o.a. pneumonie), diarree, psychische stoornissen, diepe veneuze trombose, hypo-esthesie, mogelijk secundaire maligniteiten.
- Isatuximab: infusiegerelateerde reacties, hematologische stoornissen, hypogammaglobulinemie, infecties (o.a. pneumonie), gastro-intestinale stoornissen, hypertensie, voorkamerfibrillatie, mogelijk secundaire maligniteiten.
- Mogamulizumab: ernstige huidreacties tot syndroom van Stevens-Johnson en toxische epidermale necrolyse, infusiegerelateerde reacties, hematologische stoornissen, ernstige infecties, gastro-intestinale stoornissen, hypothyreoïdie, verhoogde leverwaarden, tumorlysissyndroom.
- Obinutuzumab: infusiegerelateerde reacties, hematologische stoornissen, hypogammaglobulinemie, infecties, dermatologische bijwerkingen, tumorlysissyndroom, elektrolytstoornissen, hartritmestoornissen,

hypertensie, dysurie, urine-incontinentie, afwijkingen in de coagulatie, niet-melanoom huidkanker; zelden progressieve multifocale leuko-encefalopathie.

- Panitumumab: dermatologische toxiciteit, gastro-intestinale stoornissen, infusiegerelateerde reacties, hematologische stoornissen, infecties, elektrolytstoornissen (o.a. hypomagnesiëmie), oculaire bijwerkingen, veneuze trombo-embolie; soms interstitiële longziekte.
- Pertuzumab: cardiotoxiciteit (reversibel), hematologische stoornissen, infecties, gastro-intestinale stoornissen, infusiegerelateerde reacties, perifere neuropathie, dermatologische bijwerkingen; soms interstitiële longziekte.
- Ramucirumab: hypertensie, bloedingen (epistaxis, tumorgeassocieerde bloedingen zoals gastro-intestinale bloedingen), vertraagde wondgenezing, arteriële trombo-embolie, proteïneurie, perifeer oedeem, stomatitis, diarree, gastro-intestinale obstructie, gastro-intestinale perforaties, fistels, elektrolytstoornissen, hematologische stoornissen, infecties, infusiegerelateerde reacties, hepatische encefalopathie bij leverkanker, hypothyreoïdie; meldingen van posterieur reversibel encefalopathiesyndroom.
- Rituximab: infusiegerelateerde reacties, hematologische stoornissen, infecties, tumorlysissyndroom, elektrolytstoornissen, cardiovasculaire bijwerkingen zoals hypertensie, hypotensie, hartritmestoornissen; gevallen van progressieve multifocale leuko-encefalopathie, posterieur reversibel encefalopathie syndroom, interstitiële longziekte en ernstige huidreacties zoals toxische epidermale necrolyse en syndroom van Stevens-Johnson.
- Tafasitamab: hematologische stoornissen, hypogammaglobulinemie, infecties, infusiegerelateerde reacties, gastro-intestinale stoornissen, verhoogde leverwaarden, dermatologische reacties, elektrolytstoornissen, stijging serumcreatinine, paresthesie, smaakstoornissen, huidkanker (basaalcelcarcinoom), tumorlysissyndroom; gevallen van progressieve multifocale leuko-encefalopathie.
- Trastuzumab: cardiotoxiciteit (reversibel), infusiegerelateerde reacties, hematologische stoornissen, infecties, gastro-intestinale stoornissen, hepatotoxiciteit, nierstoornissen, neurologische symptomen zoals paresthesie en smaakstoornissen, musculoskeletale pijn, dermatologische problemen (o.a. alopecia, rash, nagelveranderingen), oogklachten, psychische stoornissen (insomnia, angst, depressie), mastitis, pulmonale problemen waaronder interstitiële longziekte.

Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 13. Antitumorale middelen*

Interacties

- *Zie 13. Antitumorale middelen*

Bijzondere voorzorgen

- *Zie 13. Antitumorale middelen*
- Bij sommige monoklonale antilichamen wordt een ladingsdosis gegeven en wordt, omwille van overgevoeligheidsreacties, de eerste dosis langzamer toegediend. De patiënt dient nauwlettend opgevolgd te worden. Soms wordt ook premedicatie zoals antihistaminica en corticosteroïden, gegeven.
- Trastuzumab en pertuzumab: regelmatig cardiologisch onderzoek is vereist.

13.2.2. Antilichaam-geneesmiddelconjugaten

Antilichaam-geneesmiddelconjugaten zijn doelgerichte kankertherapieën die een monoklonaal antilichaam koppelen aan een cytotoxisch geneesmiddel via een chemische linker. Het antilichaam richt het toxine primair op tumorcellen, maar ook gezonde weefsels kunnen worden blootgesteld, bijvoorbeeld door voortijdige afgifte of lage antigeenexpressie op normale cellen. Elk antilichaam-geneesmiddel-conjugaat heeft een specifiek bijwerkingsprofiel, afhankelijk van het gebruikte antilichaam, de linker en het cytotoxisch middel. Ze worden vaak in combinatie met andere antitumorale middelen toegediend.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Zie SKP.

Contra-indicaties

- **Zwangerschap en borstvoeding.**
- Inotuzumab ozogamycine: risicofactoren voor QT-verlenging (*zie Inl.6.2.2.*).

Ongewenste effecten

- Brentuximab vedotin: perifere neuropathie, hematologische stoornissen, infusiegerelateerde reacties, gastro-intestinale stoornissen, leverfunctiestoornissen, huiduitslag, jeuk, hyperglykemie; gevallen van syndroom van Stevens-Johnson, toxische epidermale necrolyse, acute pancreatitis, pulmonale toxiciteit, ernstige hepatotoxiciteit en progressieve multifocale leuko-encefalopathie.
- Enfortumab vedotin: perifere neuropathie, gastro-intestinale stoornissen, anemie, infusiegerelateerde reacties, dermatologische bijwerkingen zoals alopecie en huiduitslag, droge ogen, stijging leverenzymen, hyperglykemie (waaronder ketoacidose met fatale afloop), interstitiële longziekte, ernstige huidreacties zoals syndroom van Stevens-Johnson en toxische epidermale necrolyse.
- Gemtuzumab ozogamicine: bloedingen (o.a. epistaxis, gastro-intestinaal en ter hoogte van het centraal zenuwstelsel), hematologische stoornissen, infecties, gastro-intestinale stoornissen (incl. stomatitis), infusiegerelateerde reacties, tumorlysissyndroom, hepatotoxiciteit waaronder veno-occlusieve leverziekte, huiduitslag, jeuk, hyperglykemie.
- Inotuzumab ozogamicine: bloedingen (o.a. epistaxis, gastro-intestinaal en ter hoogte van het centraal zenuwstelsel), hematologische stoornissen, infecties, gastro-intestinale stoornissen, infusiegerelateerde reacties, tumorlysissyndroom, hepatotoxiciteit waaronder veno-occlusieve leverziekte, **QT-verlenging met risico van** *torsades de pointes* (*zie Inl.6.2.2.*).
- Polatuzumab vedotine: perifere neuropathie, hematologische stoornissen, infecties, gastro-intestinale stoornissen, dermatologische bijwerkingen zoals alopecie en huiduitslag, infusiegerelateerde reacties, hepatotoxiciteit, hypokaliëmie.
- Sacituzumab govitecan: gastro-intestinale stoornissen waaronder braken en ernstige diarree, hematologische stoornissen, infecties, infusiegerelateerde reacties, dermatologische bijwerkingen zoals alopecie, huiduitslag en jeuk, artralgie, hyperglykemie, insomnia, angst, smaakstoornissen.
- Trastuzumab deruxtecan: cardiotoxiciteit (linkerventrikeldisfunctie), hematologische stoornissen, luchtweginfecties, interstitiële longziekte, gastro-intestinale stoornissen, dermatologische bijwerkingen zoals alopecie en huiduitslag, visusstoornissen, droge ogen, musculoskeletale pijn, perifeer oedeem, stijging van de leverenzymen, infusiegerelateerde reacties, smaakstoornissen.
- Trastuzumab emtansine: cardiotoxiciteit (linkerventrikeldisfunctie), perifere neuropathie, urineweginfecties, interstitiële longziekte, hematologische stoornissen, bloedingen (o.a. ter hoogte van het centrale zenuwstelsel, longen en gastro-intestinaal), gastro-intestinale stoornissen, musculoskeletale pijn, dermatologische bijwerkingen zoals alopecie, rash, nagelveranderingen, oculaire bijwerkingen, smaakstoornissen, perifeer oedeem, infusiegerelateerde reacties, stijging van de leverenzymen, meldingen van ernstige hepatotoxiciteit.

Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 13. Antitumorale middelen.*

Interacties

- *Zie 13. Antitumorale middelen.*
- Inotuzumab ozogamycine: verhoogd risico van torsades de pointes bij associëren met andere middelen die het QT-interval verlengen (*zie Inl.6.2.2.*).

Bijzondere voorzorgen

- *Zie 13. Antitumorale middelen.*
- Trastuzumab deruxtecan en trastuzumab emtansine: regelmatig cardiologisch onderzoek is vereist.

13.2.3. Proteïnekinase-inhibitoren

Proteïnekinase-inhibitoren beïnvloeden mechanismen die betrokken zijn bij de ontwikkeling, groei en uitzaaiing van kanker. De werking van deze laagmoleculaire substanties (*small molecules*) is gebaseerd op inhibitie van proteïnekinasen ter hoogte van diverse groeifactorreceptoren (geneesmiddelen die eindigen op "nib") of van cycline-afhankelijke kinases (CDK4/6-inhibitoren).
Ze worden afhankelijk van hun specifieke werking ingedeeld in ALK-inhibitoren, BCR-ABL-inhibitoren, BRAF-inhibitoren, BTK-inhibitoren, CDK4/6-inhibitoren, EGFR-inhibitoren, FLT3-inhibitoren, MEK-inhibitoren, mTOR-inhibitoren, PI3K-inhibitoren en een aantal diverse.
De proteïnekinase-inhibitoren (uitgezonderd temsirolimus) worden oraal toegediend.
Proteïnekinase-inhibitoren worden ook gebruikt bij immuungemedieerde aandoeningen: *zie 12.3.2.5.*.
Pralsetinib is niet meer beschikbaar sinds augustus 2024.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Zie SKP.

Contra-indicaties

- **Zwangerschap en borstvoeding.**
- Bosutinib, ceritinib, crizotinib, entrectinib, ivosidenib, lenvatinib, nilotinib, osimertinib, pralsetinib, quizartinib, ribociclib, selpercatinib, tepotinib, vandetanib, vemurafenib: risicofactoren voor QT-verlenging (*zie Inl.6.2.2.*).

Ongewenste effecten

- Volgende ongewenste effecten worden gezien bij talrijke proteïnekinase-inhibitoren:
  - Gastro-intestinale stoornissen: nausea, braken, diarree, obstipatie.
  - Moeheid.
  - Huiduitslag, visusstoornissen.
  - Beenmergdepressie met neutropenie (risico van ernstige infecties), anemie, trombocytopenie (risico van bloedingen).
  - Leverstoornissen.
  - **Verlenging van het QT-interval**, met risico van torsades de pointes. Dit geldt voor bosutinib, ceritinib, crizotinib, entrectinib, ivosidenib, lenvatinib, nilotinib, osimertinib, quizartinib, ribociclib, selpercatinib, tepotinib, vandetanib, vemurafenib. Mogelijk geldt dit ook voor asciminib, cabozantinib, dabrafenib, dasatinib, encorafenib, gilteritinib, lapatinib, lorlatinib, midostaurine, pazopanib, sorafenib, sunitinib. Voor de risicofactoren voor torsades de pointes: *zie Inl.6.2.2.*.
  - **Voor meer gedetailleerde informatie, zie de SKP's.**

Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 13. Antitumorale middelen*

Interacties

- *Zie 13. Antitumorale middelen*
- **Proteïnekinase-inhibitoren geven aanleiding tot zeer veel mogelijke interacties. Aangezien ze oraal ingenomen worden door ambulante patiënten moet elke arts, tandarts of apotheker die een extra geneesmiddel wenst te geven aan deze patiënten dit met de grootste voorzichtigheid doen. Overleg met de oncoloog is wenselijk.** De website *https://www.cancer-druginteractions.org/* kan geraadpleegd worden.

- Wisselend effect van voeding en middelen die de maag-pH beïnvloeden op de resorptie van proteïnekinase-inhibitoren.
- Verschillende producten geven aanleiding tot **QT-verlenging** met risico op torsades de pointes (zie *rubriek "Ongewenste effecten"*), bij combinatie met andere geneesmiddelen die QT-verlenging geven of bij verhoging van de concentraties door inhibitie van de afbraak.

Bijzondere voorzorgen

- *Zie 13. Antitumorale middelen*

13.2.3.1. ALK-inhibitoren

Contra-indicaties

- *Zie 13.2.3.*

Ongewenste effecten

- *Zie 13.2.3.*

Interacties

- *Zie 13.2.3.*

13.2.3.2. BCR-ABL-inhibitoren

Contra-indicaties

- *Zie 13.2.3.*

Ongewenste effecten

- *Zie 13.2.3.*

Interacties

- *Zie 13.2.3.*

13.2.3.3. BRAF-inhibitoren

BRAF-inhibitoren (dabrafenib, encorafenib, vemurafenib) worden vaak gecombineerd met MEK-inhibitoren (*zie 13.2.3.8.*).

Contra-indicaties

- *Zie 13.2.3.*

Ongewenste effecten

- *Zie 13.2.3.*

Interacties

- *Zie 13.2.3.*

13.2.3.4. BTK-inhibitoren

Contra-indicaties

- *Zie 13.2.3.*

Ongewenste effecten

- *Zie 13.2.3.*

Interacties

- *Zie 13.2.3.*

13.2.3.5. CDK4/6-inhibitoren

Contra-indicaties

- *Zie 13.2.3.*

Ongewenste effecten

- *Zie 13.2.3.*

Interacties

- *Zie 13.2.3.*

13.2.3.6. EGFR-inhibitoren

Contra-indicaties

- *Zie 13.2.3.*

Ongewenste effecten

- *Zie 13.2.3.*

Interacties

- *Zie 13.2.3.*

13.2.3.7. FLT3-inhibitoren

Contra-indicaties

- *Zie 13.2.3.*

Ongewenste effecten

- *Zie 13.2.3.*

Interacties

- *Zie 13.2.3.*

13.2.3.8. MEK-inhibitoren

MEK-inhibitoren (binimetinib, cobimetinib, trametinib) worden vaak gecombineerd met BRAF-inhibitoren (*zie 13.2.3.3.*).

Contra-indicaties

- *Zie 13.2.3.*

Ongewenste effecten

- *Zie 13.2.3.*

Interacties

- *Zie 13.2.3.*

13.2.3.9. mTOR-inhibitoren

Temsirolimus is niet meer beschikbaar in België sinds oktober 2022.

Contra-indicaties

- *Zie 13.2.3.*

Ongewenste effecten

- *Zie 13.2.3.*

Interacties

- *Zie 13.2.3.*
- Verhoogd risico op angio-oedeem bij gelijktijdig gebruik van ACE-inhibitoren.
- Cannabidiol kan de plasmaconcentraties verhogen van mTOR-inhibitoren (everolimus, sirolimus en temsirolimus).

13.2.3.10. PI3K-inhibitoren

Contra-indicaties

- *Zie 13.2.3.*

Ongewenste effecten

- *Zie 13.2.3.*

Interacties

- *Zie 13.2.3.*

13.2.3.11. Diverse proteïnekinase-inhibitoren

Indicaties (synthese van de SKP)

- Zie SKP.
- Fedratinib wordt gebruikt voor de behandeling van splenomegalie geassocieerd met myelofibrose.
- Ruxolitinib wordt ook gebruikt bij de behandeling van *graft versus host disease*.

Contra-indicaties

- *Zie 13.2.3.*

Ongewenste effecten

- *Zie 13.2.3.*

Interacties

- *Zie 13.2.3.*

13.2.4. PARP-inhibitoren

PARP-inhibitoren verhinderen de werking van een proteïne (PARP) dat beschadigd DNA herstelt.

Indicaties (synthese van de SKP)

- **Zie SKP.**

Ongewenste effecten

- *Zie 13. Antitumorale middelen*
- Vermoeidheid, hematologische toxiciteit, gastro-intestinale stoornissen, dysgeusie, hoofdpijn, duizeligheid, **teratogeniteit**.
- Secundaire hematologische maligniteiten.
- Olaparib: ook rash, hoest en dyspneu, stijging serumcreatinine, overgevoeligheidsreacties.
- Niraparib: ook rash, hoest, dyspneu, hypertensie, tachycardie, infecties, psychische klachten, artralgie, rugpijn, hypokaliëmie, gewichtsverlies, fotosensibilisatie, perifeer oedeem, overgevoeligheidsreacties.
- Talazoparib: ook alopecie.

Interacties

- *Zie 13. Antitumorale middelen*

Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 13. Antitumorale middelen*

Bijzondere voorzorgen

- *Zie 13. Antitumorale middelen*

13.2.5. Proteasoominhibitoren

Deze middelen inhiberen de werking van het proteasoom, een cellulaire structuur die instaat voor de afbraak van proteïnen in de cel.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Zie SKP.

Ongewenste effecten

- *Zie 13. Antitumorale middelen*
- Bortezomib: perifere neuropathie, rash, myalgie, artralgie, hypotensie.
- Ixazomib: hematologische toxiciteit, perifere neuropathie, hepatotoxiciteit.
- Carfilzomib: perifere neuropathie, cardiovasculaire ongewenste effecten (bv. hartfalen, myocardinfarct, veneuze trombo-embolie), infuusreacties.

Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 13. Antitumorale middelen*

Interacties

- *Zie 13. Antitumorale middelen*

13.2.6. Inhibitoren van de *Hedgehog*-signaalroute

Indicaties (synthese van de SKP)

- Zie SKP.

Contra-indicaties

- *Zie 13. Antitumorale middelen*
- Zwangerschap en borstvoeding.

Ongewenste effecten

- Spierspasmen, alopecie, jeuk, gewichtsverlies, dysgeusie, gastro-intestinale stoornissen, hepatotoxiciteit.

Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 13. Antitumorale middelen*
- Vismodegib en sonidegib zijn **sterk teratogeen. Twee anticonceptiemethoden zijn vereist bij vrouwen tijdens en na de behandeling (sonidegib: tot minstens 20 maanden erna, vismodegib: tot 24 maanden erna). Dezelfde termijnen gelden voor de contra-indicatie borstvoeding. Mannen dienen een condoom te gebruiken tijdens en na de behandeling (sonidegib: tot 6 maanden erna, vismodegib: tot 2 maanden erna).**

Interacties

- *Zie 13. Antitumorale middelen*

13.3. Immuuntherapie

Immuuntherapie zet het immuunsysteem aan tot een respons tegen kanker.

13.3.1. Immuuncheckpoint-inhibitoren

De immuuncheckpoint-inhibitoren zijn monoklonale antilichamen die de negatieve regulatoren van T-celactivatie inhiberen waardoor de immuunrespons tegen tumorcellen wordt versterkt (*zie Folia juli 2019*). Deze worden onderverdeeld in inhibitoren van CTLA-4 en PD-1/PD-L1. Daarnaast zijn er associaties die werken op meerdere en andere immuuncheckpoints zoals LAG-3.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Zie SKP.

Contra-indicaties

- **Zwangerschap en borstvoeding.**

Ongewenste effecten

- *Zie 13. Antitumorale middelen*
- **De eerste symptomen van immunologische reacties, ongeacht hoe lang de patiënt al behandeld wordt, zijn dikwijls aspecifiek (zie Bijzondere voorzorgen).**
- Overgevoeligheidsreacties gaande tot anafylactische shock.
- Elk orgaan kan getroffen worden door immuungerelateerde ongewenste effecten, zelden **ook meerdere maanden na de laatste toediening**. Vaak zijn het huidreacties (bv. rash, jeuk); maar het kan ook gaan om o.a. endocrinopathie (bv. schildklierdisfunctie), pneumonitis, colitis, hepatitis, nefritis, pancreatitis, neuropathie, meningo-encefalitis, artritis.

Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 13. Antitumorale middelen*

Bijzondere voorzorgen

- De eerste dosis wordt soms langzamer toegediend wegens het risico op overgevoeligheidsreacties. De patiënt dient nauwlettend opgevolgd te worden. Soms wordt ook premedicatie zoals antihistaminica en corticosteroïden, gegeven.
- **De eerste symptomen van immunologische reacties, ongeacht hoe lang de patiënt al behandeld wordt, zijn dikwijls aspecifiek: diarree en/of buikpijn, aspecifieke hoofdpijnklachten, hoesten en dyspneu (***zie Folia juli 2019***). De behandeling van deze ongewenste effecten behoort tot de gespecialiseerde zorg.**

Alertheid en een snelle doorverwijzing zijn van groot belang.

Interacties

- *Zie 13. Antitumorale middelen*

13.3.2. Cel therapie

13.3.2.1. CAR-T cel therapie

CAR-T cel celtherapieën bestaan uit genetisch gemodificeerde T-cellen met chimere antigeenreceptoren (CAR). De CAR op de T-cel herkent en bindt met specifieke proteïnen op de kankercel wat een immuunreactie triggert.
De CAR-T celtherapieën die momenteel vergund zijn in België, zijn behandelingen met autologe anti-CD19 CAR T-cellen voor bepaalde hematologische maligniteiten. Het gaat om één toediening volgend op een korte voorbehandeling met lymfocytendepletie-chemotherapie.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Zie SKP.

Contra-indicaties

- De contra-indicaties voor lymfocytendepletie-chemotherapie moeten in overweging genomen worden.

Ongewenste effecten

- Het **cytokine-release-syndroom (CRS)** komt bij de meeste patiënten voor, maar de ernst kan sterk variëren. De eerste symptomen zijn o.a. koorts, hypotensie, tachycardie, rillingen, hypoxie. Ernstige CRS, inclusief fatale of levensbedreigende gevallen, komen frequent voor.
- CRS kan gepaard gaan met dysfunctie van eindorganen (bv. lever, nieren, hart en longen) en verslechtering van onderliggende orgaanpathologieën. In bepaalde gevallen kunnen macrofaagactivatiesyndroom en hemofagocytaire lymfohistiocytose optreden.
- **Neurologische stoornissen** komen frequent voor: bv. encefalopathie, tremor, ataxie, delier, hemiparase, epileptische insulten. Deze kunnen levensbedreigend of fataal zijn.
- Infecties komen frequent voor. Ook verhoogd risico op virale reactivering (bv. hepatitis B virus).
- Hematologische stoornissen (ook langdurige cytopenieën), coagulopathie, verhoogde transaminasen, hyperbilirubinemie, elektrolytenstoornissen, hyperglykemie, hypoalbuminemie, verlaagde immunoglobulines.
- Gastro-intestinale stoornissen, respiratoire klachten, psychische klachten, hartaandoeningen, hypertensie, trombose, motore disfunctie, spierpijn, verminderde nierfunctie, huiduitslag, oedeem, pijn, verminderd gezichtsvermogen, overgevoeligheidsreacties.
- Tumorlysis-syndroom.

Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 13. Antitumorale middelen*

Interacties

- *Zie 13. Antitumorale middelen*

Bijzondere voorzorgen

- Voorafgaand aan de afname van de witte bloedcellen, moet er gescreend worden voor hepatitis B, hepatitis C en HIV.
- Tocilizumab moet beschikbaar zijn in het gekwalificeerd behandelcentrum voor het geval dat CRS optreedt.
- Dagelijkse controle van symptomen van CRS, neurologische stoornissen en andere ongewenste effecten

gedurende minstens de eerste 10 dagen na infusie.

- Patiënten moeten minstens 4 weken na de infusie in de de buurt blijven van een gekwalificeerd behandelcentrum. Patiënten moeten dringend medische hulp zoeken als er tekenen of symptomen van CRS en neurologische stoornissen optreden.
- Cytopenieën kunnen meerdere weken na de behandeling aanwezig zijn.
- Patiënten mogen niet autorijden of zware/mogelijk gevaarlijke machines bedienen tot minstens 8 weken na de infusie of totdat neurologische ongewenste effecten verdwenen zijn.
- Levende vaccins worden niet aanbevolen gedurende minstens 6 weken voorafgaand aan de lymfocytendepletie-chemotherapie, tijdens de CAR-T celtherapie en tot herstel van het immuunsysteem na behandeling.

13.3.2.2. Diverse celtherapieën

13.3.2.2.1. Tabelecleucel

Tabelecleucel is een allogene T-cel immunotherapie specifiek gericht tegen cellen geïnfecteerd met het Epstein-Barr virus bij post-transplantaat lymfoproliferatieve ziekte.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Zie SKP.

Contra-indicaties

- **Zwangerschap en borstvoeding.**

Ongewenste effecten

- Cytokine-release-syndroom, neurotoxiciteit, hematologische stoornissen, infecties (bovenste luchtweginfecties, huidinfecties), graft versus host disease, tumor flare, leverfunctiestoornissen, gastro-intestinale stoornissen, elektrolytstoornissen, vermoeidheid, musculoskeletale pijn, verminderde eetlust, psychische stoornissen, tachycardie, hypotensie, dermatologische ongewenste effecten, stijging serumcreatine en LDH.

Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 13. Antitumorale middelen.*

Interacties

- *Zie 13. Antitumorale middelen.*

13.3.2.2.2. Methoxsaleen

Methoxsaleen is een fotosensibiliserend middel dat ex vivo wordt gebruikt (extracorporele fotoferese) bij de behandeling van cutaan T-cellymfoom.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Zie SKP.

Ongewenste effecten

- Oculaire complicaties (cataract, chorioretinitis).
- Fototoxische reacties (bv. jeuk of erytheem).
- Infecties, hypotensie, gastro-intestinale stoornissen.

Bijzondere voorzorgen

- De ogen van de patiënt moeten beschermd worden tijdens de behandeling en tot 24 uur erna met een

omvattende UVA-ondoorzichtige zonnebril.
- Blootstelling aan zonlicht dient vermeden te worden tot 24 uur na de fotoferesebehandeling.

13.3.3. Bispecifieke T-cel *engagers*

T- cel "*engagers*" zijn nieuwe vormen van immuuntherapie die een T-celgemedieerde celdood van tumorcellen beogen. Bispecifieke T-cel engagers binden tegelijkertijd aan de T-cel (via CD3) en aan tumorspecifieke antigenen. De volgende geneesmiddelen zijn beschikbaar:
- Target CD19: blinatumomab.
- Target CD20: glofitamab en epcoritamab.
- Target BCMA: elranatamab en teclistamab.
- Andere targets: tebentafusp (target gp100), talquetamab (target GPRC5D).

Indicaties (synthese van de SKP)

- Zie SKP.

Contra-indicaties

- **Zwangerschap en borstvoeding.**

Ongewenste effecten

- Blinatumomab: cytokine-release-syndroom, neurotoxiciteit, hematologische stoornissen, verlaagde immunoglobulinen, infecties, gastro-intestinale stoornissen, huiduitslag, infuusreacties, tumorlysissyndroom, verhoogde levertesten, pancreatitis.
- Elranatamab: cytokine-release-syndroom, neurotoxiciteit, hypogammaglobulinemie, hematologische stoornissen, infecties (urinewegen, bovenste luchtwegen, pneumonie en sepsis), gastro-intestinale stoornissen, injectiegerelateerde reacties, verminderde eetlust, huiduitslag, droge huid, artralgie, hypokaliëmie.
- Epcoritamab: cytokine-release-syndroom, neurotoxiciteit, hematologische stoornissen, infecties, leverfunctiestoornissen, tumor flare, pleurale effusie, gastro-intestinale stoornissen, verminderde eetlust, elektrolytstoornissen, hartritmestoornissen, huiduitslag, pruritus, musculoskeletale pijn, injectiegerelateerde reacties, stijging creatinine.
- Glofitamab: cytokine-release-syndroom, neurotoxiciteit, hematologische stoornissen, infecties, tumor flare, tumorlysissyndroom, gastro-intestinale stoornissen pleurale effusie, huiduitslag, verhoogde levertesten, elektrolytstoornissen.
- Talquetamab: cytokine-release-syndroom, neurotoxiciteit, hematologische stoornissen, hypo-gammaglobulinemie, infecties, orale toxiciteit (waaronder dysgeusie, droge mond, dysfagie, stomatitis), gastro-intestinale stoornissen, nagelafwijkingen, huidreacties, pruritus, alopecia, verminderde eetlust en gewichtsverlies, musculoskeletale pijn, elektrolytstoornissen, verhoogde levertesten en INR, reacties op de injectieplaats.
- Tebentafusp: cytokine-release-syndroom, acute huidreacties, leverfunctiestoornissen, hartritmestoornissen, verminderde eetlust, gastro-intestinale stoornissen, elektrolytstoornissen, huidreacties (o.a. hypo-/hyperpigmentatie), pruritus, alopecia, musculoskeletale pijn, insom-nia, angst, verhoogde levertesten en lipase.
- Teclistamab: cytokine-release-syndroom, neurotoxiciteit, hematologische stoornissen, hypogammaglobulinemie, infecties (vooral bovenste luchtweginfecties, pneumonie), musculoske-letale pijn, gastro-intestinale stoornissen, elektrolytstoornissen.

Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 13. Antitumorale middelen*.

Interacties

- *Zie 13. Antitumorale middelen.*

13.3.4. Diverse immunotherapeutische middelen

Bacillus Calmette-Guérin, thalidomide en de thalidomide-analogen lenalidomide en pomalidomide worden bij niet-specifieke immunotherapiemiddelen gerekend.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Zie SKP.

Contra-indicaties

- **Zwangerschap en borstvoeding.**

Ongewenste effecten

- Bacillus Calmette-Guérin: cystitis, dyspneu, koorts, artralgie, veralgemeende infecties.
- Lenalidomide, pomalidomide en thalidomide: hematologische toxiciteit, perifere neuropathie, trombo-embolie, gastro-intestinale stoornissen, teratogeniteit.

Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 13. Antitumorale middelen*
- **Thalidomide is sterk teratogeen, de thalidomide-analogen lenalidomide en pomalidomide worden in dit verband met thalidomide gelijkgesteld.**

Interacties

- *Zie 13. Antitumorale middelen*

13.4. Diverse antitumorale middelen

Aflibercept wordt in de oncologie intraveneus gebruikt. Daarnaast wordt het oftalmologisch/intravitreaal gebruikt: *zie 16.9.1.*.
Amsacrine is niet meer beschikbaar sinds juli 2024.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Zie SKP.

Contra-indicaties

- **Zwangerschap en borstvoeding voor alle middelen in deze klasse. Tretinoïne is sterk teratogeen.**
- Anagrelide, arseentrioxide: risicofactoren voor QT-verlenging (*zie Inl.6.2.2.*).
- Voor de verschillende moleculen bestaan specifieke contra-indicaties die opgenomen zijn in de SKP's.

Ongewenste effecten

- *Zie 13. Antitumorale middelen*
- **Anagrelide, arseentrioxide: risico voor QT-verlenging met mogelijkheid van torsades de pointes (***zie Inl.6.2.2.***).**
- Aflibercept: koorts, gastro-intestinale ongewenste effecten zoals fistels en intestinale perforatie, hematologische stoornissen, bloeding, arteriële hypertensie, proteïnurie, arteriële trombo-embolie, vertraagde wondheling, neuropathie, kaakbeennecrose, hand-voetsyndroom.
- Amsacrine: hypotensie, convulsies, hepatotoxiciteit.
- Anagrelide: cardiovasculaire en neurologische ongewenste effecten.
- Arseentrioxide: leukocytactivatiesyndroom, hyperglykemie.

- Bexaroteen: leukopenie, hyperlipidemie, hypothyreoïdie, huidreacties, hoofdpijn, **teratogeniteit**.
- Mitotaan: leukopenie, stollingsstoornissen, stoornissen t.h.v. het centrale zenuwstelsel.
- Crisantaspase: gastro-intestinale stoornissen, overgevoeligheidsreacties, stollingsstoornissen en trombo-embolische events, neutropenie en infecties, pancreas- en levertoxiciteit, gewichtsverlies, musculoskeletale pijn, verhoogde lipiden, cholesterol en triglyceriden, hyperglykemie.
- Pegaspargase: gastro-intestinale stoornissen, overgevoeligheidsreacties, stollingsstoornissen en trombo-embolische events, neutropenie en infecties, pancreas-, lever-, en niertoxiciteit en neurologische stoornissen.
- Tasonermin: lokale reacties, grieperig syndroom, moeheid, hartaritmieën, hepatotoxiciteit.
- Temoporfine: verbranding, infectie, huidnecrose en littekenvorming in het fotogeactiveerde gebied; anemie, hemorragie, gastro-intestinale stoornissen (o.a. necrotiserende stomatitis).
- Trabectedine: hematologische en gastro-intestinale stoornissen, hepatotoxiciteit, rhabdomyolyse.
- Tretinoïne: droge huid en mucosa, erytheem, alopecie, cheilitis, hoofdpijn, botpijn, **teratogeniteit**.
- Venetoclax: tumorlysis-syndroom, immuunsuppressie, gastro-intestinale stoornissen, hyperfosfatemie, **teratogeniteit**.

Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 13. Antitumorale middelen*
- **Tretinoïne en venetoclax zijn sterk teratogeen.**

Interacties

- *Zie 13. Antitumorale middelen*
- Anagrelide, arseentrioxide: verhoogd risico van *torsades de pointes* bij associëren met andere middelen die het risico van QT-verlenging verhogen (*zie Inl.6.2.2.*).

Bijzondere voorzorgen

- *Zie 13. Antitumorale middelen*

13.5. Anti-hormonale middelen in de oncologie

Dit hoofdstuk bespreekt een aantal anti-hormonale middelen die bijna uitsluitend in de oncologie gebruikt worden.

13.5.1. Tamoxifen

Tamoxifen is een selectieve oestrogeenreceptor-modulator. De selectieve oestrogeenreceptor-modulatoren bazedoxifeen en raloxifeen, gebruikt bij osteoporose, worden besproken in *9.5.3.*, en clomifeen gebruikt in het kader van geassisteerde vruchtbaarheid *in 6.5.1.*.
Tamoxifen heeft een agonistisch effect op de oestrogeenreceptoren van skelet en lever, een antagonistisch effect op de oestrogeenreceptoren van het borstweefsel, en een partieel agonistisch effect ter hoogte van het endometrium.

Plaatsbepaling

- Tamoxifen wordt gebruikt bij premenopauzale en postmenopauzale vrouwen voor de behandeling van hormoonreceptor-positief borstcarcinoom [*zie Folia januari 2021*]. De behandeling met tamoxifen als adjuvante therapie duurt klassiek 5 jaar. Afhankelijk van het risicoprofiel van de initiële kanker kan een behandeling van 10 jaar een voordeel geven ten opzichte van een behandeling van 5 jaar. Hierbij moet de afweging gemaakt worden met de ongewenste effecten van tamoxifen (bv. risico op endometriumkanker of trombo-embolie).
- Over gebruik van tamoxifen in primaire preventie van borstkanker bij vrouwen met een sterk verhoogd risico bestaat geen eensgezindheid; indicatie niet vermeld in de SKP [*zie Folia juli 2021*].

- Een behandeling gedurende drie maanden met tamoxifen (10 tot 20 mg p.d.) kan doeltreffend zijn bij ernstige mastodynie[5],[6] of bij storende gynaecomastie bij de man (indicaties niet vermeld in de SKP).[5]

Indicaties (synthese van de SKP)

- Zie SKP.

Contra-indicaties

- **Zwangerschap en borstvoeding.**

Ongewenste effecten

- Warmte-opwellingen: frequent.
- Vaginale droogte met dyspareunie en pruritus vulvae: frequent.
- Cystische hyperplasie van het endometrium, met vaginaal bloedverlies en zelden ontwikkeling van endometriumcarcinoom.
- Ovariumcysten en (frequent) oligo- of amenorroe, irregulaire menses bij premenopauzale vrouwen.
- Nausea en braken.
- Kuitkrampen.
- Visusstoornissen.
- Rash.
- Hypercalciëmie, hypertriglyceridemie.
- Leukopenie en trombocytopenie.
- Verhoogd risico van veneuze trombo-embolie en TIA.

Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 13. Antitumorale middelen*

Interacties

- Verhoogd effect van vitamine K-antagonisten.
- Tamoxifen is een substraat van CYP2D6 en CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*). Tamoxifen is een prodrug en wordt door CYP2D6 omgezet tot zijn actieve metaboliet. **Gebruik van paroxetine en fluoxetine, krachtige CYP2D6 – inhibitoren, wordt afgeraden bij vrouwen behandeld met tamoxifen** [*zie Folia april 2010*].

Bijzondere voorzorgen

- Gezien het risico van hyperplasie en carcinoom van het endometrium, is jaarlijkse echografische controle van het *cavum uteri*, met eventueel biopsie, aangewezen, zeker bij uterien bloedverlies.
- Voorzichtigheid is geboden bij vrouwen met antecedenten van veneuze trombo-embolie. Bij majeure ingrepen of bij langdurige immobiliteit, dient anticoagulerende profylaxe overwogen te worden.

13.5.2. Fulvestrant

Fulvestrant is een zuivere antagonist ter hoogte van de oestrogeenreceptoren.

Plaatsbepaling

- Fulvestrant wordt gebruikt bij vrouwen met lokaal gevorderd of gemetastaseerd hormoonreceptor-positief borstcarcinoom (*zie Folia januari 2021*).

Indicaties (synthese van de SKP)

- Zie SKP.

Contra-indicaties

- **Zwangerschap en borstvoeding.**

- Ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- Warmte-opwellingen: frequent.
- Nausea, hoofdpijn.
- Rash.
- Stijging van de leverenzymen.
- Verhoogd risico van veneuze trombo-embolie.

Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 13. Antitumorale middelen*

13.5.3. Aromatase-inhibitoren

Anastrozol, exemestan en letrozol inhiberen of inactiveren het enzym aromatase in de perifere weefsels, en remmen zo de oestrogeensynthese uit androgene precursors afkomstig van de bijnier en ovaria.

Plaatsbepaling

- Aromatase-inhibitoren zijn geïndiceerd (SKP) als adjuvante therapie (na heelkunde) bij postmenopauzale vrouwen voor borstkanker in een vroeg stadium [*zie Folia januari 2021*]. Ze worden klassiek 5 jaar gegeven. Afhankelijk van het risicoprofiel van de initiële kanker kan het aanvullend toedienen van aromatase-inhibitoren tot 5 jaar volgend op een initiële anti-hormonale behandeling van 5 jaar een voordeel geven op bepaalde eindpunten.[7] Hierbij dient de afweging gemaakt te worden met de ongewenste effecten van de aromatase-inhibitoren (bv. gewrichtsklachten, fracturen) en met het feit dat er voor deze aanpak geen bewezen effect is op de totale overleving.[7]
- Aromatase-inhibitoren hebben in de SKP ook als indicatie geavanceerde hormoonreceptor-positieve borstkanker bij postmenopauzale vrouwen [*zie Folia januari 2021*].
- Over gebruik van aromatase-inhibitoren in primaire preventie van borstkanker bij vrouwen met een sterk verhoogd risico bestaat geen eensgezindheid; indicatie niet vermeld in de SKP [*zie Folia juli 2021*].

Indicaties (synthese van de SKP)

- Zie SKP.

Contra-indicaties

- **Zwangerschap en borstvoeding.**
- Premenopauzale vrouwen.

Ongewenste effecten

- Verergeren van perimenopauzale warmte-opwellingen, vaginale droogte en dyspareunie.
- Gewrichtsklachten.
- Daling van de botdensiteit met verhoogd fractuurrisico.
- Verhoogd risico van veneuze trombo-embolie (minder dan met tamoxifen).

Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 13. Antitumorale middelen*

Interacties

- Anastrozol en letrozol zijn substraten van CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

13.5.4. Anti-androgenen

Hier worden de anti-androgenen besproken die primair gebruikt worden bij prostaatcarcinoom. Cyproteron heeft,

naast prostaatcarcinoom, nog andere indicaties, en wordt besproken in *5.3.5.*. De anti-androgenen worden oraal toegediend.
Apalutamide, bicalutamide, darolutamide, cyproteron, enzalutamide en flutamide zijn antagonisten ter hoogte van de androgeenreceptoren.
Abirateronacetaat is een androgeensyntheseremmer.
Flutamide is niet meer gecommercialiseerd sinds december 2024.

Plaatsbepaling

- Androgeendeprivatie therapie (ADT) vormt de basis van de behandeling van prostaatkanker. Dit gebeurt doorgaans met injecties van een LHRH-agonist (*zie 5.3.6.*) of een LHRH-antagonist (*zie 5.3.7.*). Een LHRH-agonist kan in het begin van de behandeling stijgende testosteronniveaus veroorzaken en symptomen verergeren. Dit kan opgevangen worden door in de eerste weken een anti-androgeen toe te voegen.[8]
- Bij gemetastaseerde hormoongevoelige prostaatcarcinoom zijn er, aanvullend aan ADT, verschillende therapeutische opties waaronder anti-androgenen. Anti-androgenen onderdrukken de werking van perifere androgenen.[9]
- Op termijn evolueert een hormoongevoelige prostaatcarcinoom naar een castratie-resistente prostaatcarcinoom (CRPC). Bij (gemetastaseerde) CRPC wordt ADT voortgezet en kunnen ook anti-androgenen toegevoegd worden.[9]

Indicaties (synthese van de SKP)

- Zie SKP.

Contra-indicaties

- **Zwangerschap en borstvoeding bij de partner van de man.**
- Abirateron, flutamide: ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- Warmte-opwellingen, gynaecomastie, vermoeidheid, myopathie, verminderde libido, erectiele dysfunctie, alopecie, depressie, gedaalde botdensiteit en fracturen, dyslipidemie en gestoorde glucosetolerantie bij langdurig gebruik.
- Cardiovasculaire bijwerkingen: hypertensie, ischemische hartziekte en hartfalen.
- Huidreacties, gastro-intestinale stoornissen, levertoxiciteit.
- Signaal van cognitieve stoornissen.[10]
- Abirateron: ook perifeer oedeem, hypokaliëmie, aritmieën, urineweginfecties.
- Apalutamide: ook gewichtsverlies, artralgie, hypothyroïdie en dysgeusie.
- Bicalutamide: ook anemie, interstitiële longziekte.
- Darolutamide: ook neutropenie.
- Enzalutamide: ook neutropenie, neuropsychische stoornissen, convulsies.
- Flutamide: ook insomnia, interstitiële longziekte.

Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 13. Antitumorale middelen*

Interacties

- Spironolacton zou de effecten van abirateron kunnen tegengaan door binding aan de androgeenreceptor, met stijging van het PSA.
- Abirateron is een substraat van CYP3A4 en een inhibitor van CYP2D6 en CYP2C8 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).
- Apalutamide is een inductor van CYP3A4, CYP2C19, CYP2C9 en P-gp (*zie Tabel Ic.*, *Tabel Id. en Tabel Ie. in Inl.6.3.*).
- Darolutamide is een substraat van CYP 3A4 en P-gp (*zie Tabel Ic. en Tabel Id. in Inl.6.3.*).

- Enzalutamide is een substraat van CYP2C8, en inductor van CYP2C9, CYP2C19 en CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).
- Flutamide is een substraat van CYP1A2 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

- **Bij seksueel betrekkingen met een vrouw die zwanger kan worden moet een condoom gebruikt worden, aangevuld met een andere anticonceptiemethode. Dit is nodig tijdens de behandeling en tot 3 maanden na stoppen van de behandeling met apalutamide, enzalutamide en flutamide; tot 130 dagen erna met bicalutamide; en tot 1 week erna met darolutamide.**
- Bij langdurig gebruik dienen de cardiovasculaire risicofactoren (lipiden, glykemie) opgevolgd te worden.
- Abirateron: wordt altijd in combinatie met prednison of prednisolon gegeven gezien de mineralcorticoïde effecten (hypertensie, waterretentie en hypokaliëmie) van abirateron.
- Apalutamide en enzalutamide: voorzichtigheid is geboden bij patiënten met antecedenten van of risicofactoren voor convulsies.

13.5.5. Associaties

De associatie van de PARP-inhibitor niraparib (*zie 13.2.4.*) en het anti-androgeen abirateron (*zie 13.5.4.*) wordt hier besproken.

Plaatsbepaling

- Voor de plaatsbepaling van de anti-androgenen bij prostaatkanker: *zie 13.5.4.*.
- Gezien het werkingsmechanisme van de PARP-inhibitoren, heeft niraparib bij de behandeling van prostaatkanker alleen een indicatie bij patiënten met een BRCA 1/2 mutatie.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Zie SKP.

Contra-indicaties

- Ernstige leverinsufficiëntie.
- In combinatie met Radium-223.

Ongewenste effecten

- Hematologisch stoornissen, infecties (vooral urineweginfecties).
- Gastro-intestinale stoornissen (vooral anorexie, constipatie, nausea, braken).
- Hepatitis, leverfunctiestoornissen.
- Hypokaliëmie, stijging creatinine.
- Psychische stoornissen (o.a. insomnia, depressie, angst), duizeligheid).
- Hypertensie, cardiale effecten (o.a. tachycardie, hartkloppingen, atriumfibrilleren, hartfalen).
- Dyspneu, longembolie, pneumonitis.
- Huiduitslag, rugpijn, artralgie, myalgie, vermoeidheid.
- Hematurie, perifere oedeem.
- Fracturen.

Zwangerschap en borstvoeding

- Bij seksueel betrekkingen met een vrouw die zwanger kan worden moet **een condoom** gebruikt worden, aangevuld met een andere effectieve anticonceptiemethode. Dit is nodig tijdens de behandeling en tot 4 maanden na stoppen van de behandeling. Een condoom moet ook gebruikt worden bij seksueel contact met een zwangere vrouw tot 4 maanden na stoppen van de behandeling.

Interacties

- Abirateron is een substraat van CYP3A4 en een inhibitor van CYP2D6 en CYP2C8 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).
- Spironolacton zou de effecten van abirateron kunnen tegengaan door binding aan de androgeenreceptor, met stijging van het PSA.

Bijzondere voorzorgen

- Abirateron: wordt altijd in combinatie met prednison of prednisolon gegeven gezien de mineralcorticoïde effecten (hypertensie, waterretentie en hypokaliëmie) van abirateron.
- Voorzichtigheid bij patiënten met een voorgeschiedenis van hart- en vaatziekten.
- Gevallen van secundaire hematologische maligniteiten bij niraparib gebruikt voor de behandeling van ovariumkanker. Er zijn geen gevallen gemeld bij de associatie niraparib+abirateron gebruikt bij de behandeling van prostaatkanker.

13.6. Detoxificantia bij antitumorale middelen

Plaatsbepaling

- Deze middelen worden gebruikt om de specifieke toxiciteit van een cytostaticum of een groep van cytostatica te beperken.
- Dexrazoxaan, een topo-isomerase 2-inhibitor, heeft in de SKP als indicatie de behandeling van extravasatie van de anthracyclines. Het wordt ook soms off-label gebruikt als antidotum bij cardiale toxiciteit van de anthracyclines.[11]
- Glucarpidase is in de SKP geïndiceerd voor het verlagen van de toxische plasmaconcentratie van methotrexaat bij patiënten met vertraagde eliminatie van methotrexaat of met een risico op methotrexaattoxiciteit.
- Mesna heeft in de SKP de indicatie de preventie en controle van blaastoxiciteit van cyclofosfamide en ifosfamide.
- Xanthine-oxidase-inhibitoren en rasburicase, gebruikt voor acute hyperuricemie bij de start van sommige chemotherapieën, worden besproken in *9.3.*
- Folinezuur, gebruikt om de toxische effecten van hooggedoseerd methotrexaat tegen te gaan, wordt besproken in *14.2.2.7.*

Indicaties (synthese van de SKP)

- Zie SKP.

Contra-indicaties

- Mesna: nierinsufficiëntie, leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- *Zie 13. Antitumorale middelen*
- Dexrazoxaan: gastro-intestinale stoornissen, verhoogde vatbaarheid voor infecties.

Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 13. Antitumorale middelen*

Referentielijst

1. **BMJ Best Practice**, *Ectopic pregnancy*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/174/treatment-algorithm# (geraadpleegd op 2024-01-19)
2. **Dynamed**, *Bleomycin>Dosing/Administration>Adult Dosing*,

https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/bleomycin#GUID-F5F09D16-C2A7-4099-BCEB-1F75347C801F (geraadpleegd op 2023-11-16)
3. **Bik Liora ; Sangers Tobias ; Greveling Karin ; Prens Errol ; Haedersdal Merete ; van Doorn Martijn**, *Efficacy and tolerability of intralesional bleomycin in dermatology: A systematic review.*, J Am Acad Dermatol, 2020, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32068046
4. **BMJ Best Practice**, *Age-related macular degeneration>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/554/management-approach (geraadpleegd op 2023-11-16)
5. **Dynamed**, *Tamoxifen>Dosing/Administration>Non FDA-Labeled Indications*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/tamoxifen#GUID-AC6D49F0-1215-41BE-95F3-F2FB19F5FA04 (geraadpleegd op 2023-11-16)
6. **Sinha Mithilesh Kumar ; Barman Apurba ; Sahu Shantanu ; Jha Ashesh Kumar ; Asharaf Al Ameen**, *Tamoxifen in Mastalgia: A Meta-Analysis.*, J Obstet Gynaecol Can, 2022, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35752405
7. **Dynamed**, *Dynamed>Endocrine Therapy for Early and Locally Advanced Breast Cancer>Adjuvant Endocrine Therapy in Early and Locally Advanced Breast Cancer>Aromatase Inhibitor Efficacy*, 2024, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/endocrine-therapy-for-early-and-locally-advanced-breast-cancer#TOPIC_AB5_YFW_V5B
8. **Dynamed**, *Management of Localized or Locally Advanced Prostate Cancer>Androgen Deprivation Therapy (ADT)>Principles of ADT>Techniques>Luteinizing-hormone Releasing Hor-mone (LHRH) Agonists or Antagonists (Medical Castration)>Agonists*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/management-of-localized-or-locally-advanced-prostate-cancer#GNRHA (geraadpleegd op 2023-11-16)
9. **BMJ Best Practice**, *Prostate cancer>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/254/management-approach (geraadpleegd op 2023-11-16)
10. **Nowakowska Malgorzata K ; Ortega Rachel M ; Wehner Mackenzie R ; Nead Kevin T**, *Association of Second-generation Antiandrogens With Cognitive and Functional Toxic Effects in Randomized Clinical Trials: A Systematic Review and Meta-analysis.*, JAMA Oncol, 2023, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37227736
11. **Dynamed**, *Dexrazoxane>Dosing/Administration>Adult Dosing*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/dexrazoxane (geraadpleegd op 2023-11-17)