



## 13. Antitumorale middelen

- 13.1. Chemotherapie
- 13.2. Targeted Therapie
- 13.3. Immunotherapie
- 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*, immunotherapie, diverse antitumorale middelen, antihormonale middelen en detoxificantia komen in dit hoofdstuk aan bod.

Chemotherapie en *targeted therapie* richten zich rechtstreeks tegen kankercellen. Het cytotoxisch effect van chemotherapie maakt geen onderscheid tussen kankercellen en snedelende normale cellen. *Targeted therapie* richt zich daarentegen specifiek op kankercellen of op weefsel rond de tumor.

*Targeted therapie* wordt onderverdeeld in monoklonale antilichamen, proteïne-kinase inhibitoren, PARP-inhibitoren, en proteasoominhibitoren en inhibitoren van de *Hedgehog*-signaalroute.

Immunotherapie is erop gericht het immuunsysteem te stimuleren om te reageren tegen de kankercellen. Immunotherapie wordt onderverdeeld in immuuncheckpoint-inhibitoren, CAR-T cel therapieën en diverse immunotherapeutische middelen.

De erythropoëties, die o.a. gebruikt worden bij anemie ten gevolge van chemotherapie, worden besproken in 2.3.1.. De hematopoiëtische groeifactoren gebruikt bij neutropenie door chemotherapie, worden besproken in 2.3.3..

### 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. N-nitroso-ureumderivaten

Fotemustine is niet meer beschikbaar sinds oktober 2023.

## Indicaties (synthese van de SKP)

- *Zie SKP.*

## Contra-indicaties

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

## Ongewenste effecten

- *Zie 13. Antitumorale middelen*
- Longfibrose.

## Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 13. Antitumorale middelen*

## Interacties en bijzondere voorzorgen

- *Zie 13. Antitumorale middelen*

### 13.1.1.3. Platinumperivaten

## 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.

### 13.1.1.4. Andere alkylerende middelen

Estramustine is een combinatie van estradiol en normustine. Estramustine is niet meer beschikbaar sinds oktober 2023.

## 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).
- Estramustine: ook actief gastroduodenaal ulcus; ernstig cardiovasculair lijden; trombo-embolische aandoeningen; ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

## Ongewenste effecten

- *Zie 13. Antitumorale middelen*
- Longfibrose.
- Bendamustine: ook icterus en leverinsufficiëntie.
- Estramustine: ook angio-oedeem en de ongewenste effecten van de oestrogenen (o.a. trombose, gynaecomastie, waterretentie).
- 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*
- Estramustine: verhoogd risico op angio-oedeem bij gelijktijdig gebruik van ACE-inhibitoren; verlaagde resorptie door calciumrijke voeding of calciumbevattende geneesmiddelen.



## 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 (*zie 9.2.1*). Bij deze chronische ziekten wordt slechts **één dosis per week** gegeven en niet dagelijks zoals bij de behandeling van kanker.
- 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.

### Indicaties (synthese van de SKP)

- *Zie SKP.*

### Contra-indicaties

- *Zie 13. Antitumorale middelen*
- **Zwangerschap en borstvoeding (ook bij gebruik van de lage dosis methotrexaat, bv. bij reumatoïde artritis).**
- Pleuravochtuitstorting of ascites.
- Alcoholmisbruik.
- Mond-, maag- en darmulcera, stomatitis.
- Nierinsufficiëntie, leverinsufficiëntie (SKP).

### 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*
- Frequentie controles van hematologische parameters, nierfunctie, elektrolyten, levertesten en bilirubine zijn noodzakelijk.
- 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 griepig 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, griepig 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, griepig 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).

### 13.1.2.4. Andere antimetaboliëten

Pemetrexed, hydroxycarbamide, raltitrexed en trifluridine zijn antimetaboliëten. 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 corticosteroiden, foliumzuur en vitamine B 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; urethra vernauwing.

### **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: minder cardiotoxiciteit maar meer hematologische en mucocutane toxiciteit, en ook hand-voetsyndroom.
- 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 ejectiefraction 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).
- Bleomycine kan ook gebruikt worden voor maligne pericarditis 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.
- Belangrijke weefselnecrose bij extravasatie.

#### **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

Vindesine is niet meer beschikbaar sinds december 2023.

## 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

### Contra-indicaties

- Voor de verschillende moleculen bestaan specifieke contra-indicaties die opgenomen zijn in de SKP's.

#### 13.2.1. Monoklonale antilichamen

Monoklonale antilichamen horen bij de zogenaamde “targeted therapie”. Ze richten zich specifiek op kankercellen of op weefsel rond de tumor. Sommige worden vaak gecombineerd met chemotherapie.

Belantamab mafodotine is niet meer beschikbaar sinds februari 2024.

#### Plaatsbepaling

- De hier besproken monoklonale antilichamen worden gebruikt bij kanker. Ze beïnvloeden de mutaties die leiden tot maligne transformatie van cellen, of zijn gericht tegen de tumorangiogenese.
- Monoklonale antilichamen die het immuunsysteem inzetten tegen kanker worden vermeld in 13.3..
- Sommige monoklonale antilichamen zijn gekoppeld aan een cytotoxisch middel: belantamab mafodotin, brentuximab vedotin, enfortumab vedotin, gemtuzumab ozogamicine, inotuzumab ozogamicine, polatuzumab vedotine, sacituzumab govitecan, trastuzumab deruxtecan en trastuzumab emtansine.
- Bevacizumab wordt *off-label* soms ook gebruikt bij maculadegeneratie (zie 16.9.).
- 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.



## Contra-indicaties

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

## Ongewenste effecten

- Zie 13. Antitumorale middelen
- Overgevoeligheidsreacties gaande tot anafylactische shock.
- Belantamab mafodotin: infecties (pneumonie, bovenste luchtweginfecties), hematologische stoornissen, oogaandoeningen (bv. keratopathie), gastro-intestinale stoornissen, infuusreacties, koorts, vermoeidheid, verhoogde leverenzymen en stijging creatinekinase.
- Brentuximab vedotin: leuko-encefalopathie, perifere neuropathie, syndroom van Stevens-Johnson, hematologische stoornissen.
- Cetuximab: dyspneu, diarree, huidletsels zoals rash en huiddroogte, hypomagnesiëmie, hypocalciëmie.
- Daratumumab: infuusreacties, pneumonie, hypertensie, hematologische stoornissen.
- Dinutuximab: infuusreacties, ernstige neuropathische pijn, perifere neuropathie, visusstoornissen, capillaire extravasatie met hypotensie.
- Elotuzumab: infuusreacties, diarree, pneumonie, hematologische stoornissen.
- Enfortumab vedotin: perifere sensorische neuropathie, gastro-intestinale stoornissen, huidreacties (waaronder ernstige voorvallen en fataal), anemie, stijging leverenzymen, hyperglykemie (waaronder ketoacidose en fataal), droge ogen.
- Gemtuzumab ozogamicine: bloedingen, infecties, gastro-intestinale stoornissen, vermoeidheid, stomatitis, hoofdpijn, hepatotoxiciteit.
- Inotuzumab ozogamicine: trombocytopenie, neutropenie, gastro-intestinale stoornissen, infuusreacties, hoofdpijn, infecties, verhoogde leverenzymen, veno-occlusieve leverziekte, bloedingen (o.a. gastro-intestinaal en ter hoogte van het centraal zenuwstelsel), **QT-verlenging met risico van torsades de pointes** (zie Inl.6.2.2.).
- Isatuximab: ook infusiegerelateerde reacties, hypertensie, dyspneu, slapeeloosheid, rugpijn, verminderde eetlust en gewichtsverlies, voorkamerfibrillatie. Zelden: hartfalen.
- Mogamulizumab: Infuusreacties, ernstige huidreacties tot syndroom van Stevens-Johnson en toxische epidermale necrolyse, ernstige infecties.
- Obinutuzumab: zie de ongewenste effecten van rituximab.
- Panitumumab: interstitiële longziekte, hypomagnesiëmie, hypocalciëmie.
- Pertuzumab: cardiale toxiciteit (reversibel).
- Polatuzumab vedotine: infecties, hematologische stoornissen, hypokaliëmie, perifere neuropathie, gastro-intestinale stoornissen, alopecia, infuusreacties.
- Ramucirumab: gastro-intestinale effecten zoals fistels en perforatie, bloedingen, trombo-embolische events, arteriële hypertensie, stomatitis.
- Rituximab: leuko-encefalopathie, infuusreacties, tumorlysis-syndroom, cardiale toxiciteit.
- Sacituzumab govitecan: hematologische stoornissen, infecties, gastro-intestinale stoornissen, verminderde eetlust, elektrolytenstoornissen, hyperglykemie, insomnia, angst, dysgeusie, alopecie, rash, pruritus, rugpijn, artralgie.
- Tafasitamab: infecties, hematologische stoornissen, gastro-intestinale stoornissen, leverfunctiestoornissen, huidkanker (basaalcelcarcinoom), dermatologische reacties, hypogammaglobulinemie, elektrolytenstoornissen, paresthesie, dysgeusie, stijging serumcreatinine.
- Trastuzumab (al dan niet in combinatie met chemotherapie): infecties, hematologische stoornissen, pulmonale problemen waaronder interstitiële pneumonie, cardiotoxiciteit, gastro-intestinale stoornissen, hepatotoxiciteit, nierstoornissen, neurotoxiciteit (o.a. paresthesie, dysgeusie), musculoskeletale pijn, dermatologische problemen (o.a. alopecia, rash, nagelveranderingen), oogaandoeningen, psychische stoornissen (o.a. insomnia) overgevoeligheidsreacties, infusiegerelateerde reacties, mastitis, perifeer



oedeem.

- Trastuzumab deruxtecan: luchtweginfecties, pulmonale problemen waaronder interstitiële pneumonie, hematologische stoornissen, linkerventrikeldisfunctie (LVEF), dysgeusie, gastro-intestinale stoornissen, musculoskeletale pijn, dermatologische problemen (o.a. alopecia, rash), visusstoornissen, perifeer oedeem, hypokaliëmie, stijging van de leverenzymen en creatinine.
- Trastuzumab emtansine: urineweginfecties, pulmonale problemen waaronder interstitiële pneumonie, hematologische stoornissen, cardiotoxiciteit (LVEF-verlaging, hypertensie), bloedingen, neurotoxiciteit (o.a. perifere neuropathie, dysgeusie), gastro-intestinale stoornissen, hepatotoxiciteit, musculoskeletale pijn, dermatologische problemen (o.a. alopecia, rash, nagelveranderingen), oogaandoeningen, perifeer oedeem, hypokaliëmie, stijging van de leverenzymen.

## 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
- 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.
- Gemtuzumab ozogamicine kan mogelijk fatale hepatotoxiciteit veroorzaken. Biologische en klinische monitoring is aanbevolen.
- Trastuzumab, trastuzumab deruxtecan en trastuzumab emtansine: regelmatige controle van de cardiale ejectiefractie is vereist.

## 13.2.2. 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* of "nibs") is gebaseerd op inhibitie van proteïnekinasen ter hoogte van diverse groeifactorreceptoren.

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..

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Zie SKP.

## Contra-indicaties

- **Zwangerschap en borstvoeding.**
- Bosutinib, ceritinib, crizotinib, entrectinib, lenvatinib, nilotinib, osimertinib, pralsetinib, 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, lenvatinib, nilotinib, osimertinib, 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*

### 13.2.2.1. ALK-inhibitoren

#### Contra-indicaties

- *Zie 13.2.2.*

#### Ongewenste effecten

- *Zie 13.2.2.*

#### Interacties

- *Zie 13.2.2.*

### 13.2.2.2. BCR-ABL-inhibitoren

#### Contra-indicaties

- *Zie 13.2.2.*

#### Ongewenste effecten

- *Zie 13.2.2.*



## **Interacties**

- *Zie 13.2.2.*

### **13.2.2.3. BRAF-inhibitoren**

BRAF-inhibitoren (dabrafenib, encorafenib, vemurafenib) worden vaak gecombineerd met MEK-inhibitoren (zie 13.2.2.8.).

## **Contra-indicaties**

- *Zie 13.2.2.*

## **Ongewenste effecten**

- *Zie 13.2.2.*

## **Interacties**

- *Zie 13.2.2.*

### **13.2.2.4. BTK-inhibitoren**

## **Contra-indicaties**

- *Zie 13.2.2.*

## **Ongewenste effecten**

- *Zie 13.2.2.*

## **Interacties**

- *Zie 13.2.2.*

### **13.2.2.5. CDK4/6-inhibitoren**

## **Contra-indicaties**

- *Zie 13.2.2.*

## **Ongewenste effecten**

- *Zie 13.2.2.*

## **Interacties**

- *Zie 13.2.2.*

### **13.2.2.6. EGFR-inhibitoren**

## **Contra-indicaties**

- *Zie 13.2.2.*

## **Ongewenste effecten**

- *Zie 13.2.2.*

## **Interacties**

- *Zie 13.2.2.*





### 13.2.2.7. FLT3-inhibitoren

#### Contra-indicaties

- *Zie 13.2.2.*

#### Ongewenste effecten

- *Zie 13.2.2.*

#### Interacties

- *Zie 13.2.2.*

### 13.2.2.8. MEK-inhibitoren

MEK-inhibitoren (binimetinib, cobimetinib, trametinib) worden vaak gecombineerd met BRAF-inhibitoren (zie 13.2.2.3.).

#### Contra-indicaties

- *Zie 13.2.2.*

#### Ongewenste effecten

- *Zie 13.2.2.*

#### Interacties

- *Zie 13.2.2.*

### 13.2.2.9. mTOR-inhibitoren

Temsirolimus is niet meer beschikbaar in België sinds oktober 2022.

#### Contra-indicaties

- *Zie 13.2.2.*

#### Ongewenste effecten

- *Zie 13.2.2.*

#### Interacties

- *Zie 13.2.2.*
- Verhoogd risico op angio-oedeem bij gelijktijdig gebruik van ACE-inhibitoren.
- Cannabidiol kan de plasmaconcentraties verhogen van mTOR-inhibitoren (everolimus, sirolimus en temsirolimus).

### 13.2.2.10. PI3K-inhibitoren

#### Contra-indicaties

- *Zie 13.2.2.*

#### Ongewenste effecten

- *Zie 13.2.2.*

#### Interacties

- *Zie 13.2.2.*



### 13.2.2.11. 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 13.2.2.

#### Ongewenste effecten

- Zie 13.2.2.

#### Interacties

- Zie 13.2.2.

### 13.2.3. 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, overgevoelighedsreacties.
- Niraparib: ook rash, hoest, dyspneu, hypertensie, tachycardie, infecties, psychische klachten, artralgie, rugpijn, hypokaliëmie, gewichtsverlies, fotosensibilisatie, perifeer oedeem, overgevoelighedsreacties.
- Talazoparib: ook alopecie.

#### Interacties

- Zie 13. Antitumorale middelen

#### Zwangerschap en borstvoeding

- Zie 13. Antitumorale middelen

#### Bijzondere voorzorgen

- Zie 13. Antitumorale middelen

### 13.2.4. 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

### 13.2.5. Inhibitoren van de Hedgehog-signalroute

#### 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. Immunotherapie

Immunotherapie zet het immuunsysteem aan tot een respons tegen kanker.

#### Contra-indicaties

- Voor de verschillende moleculen bestaan specifieke contra-indicaties die opgenomen zijn in de SKP's.

### 13.3.1. Immunecheckpoint-inhibitoren

De immunecheckpoint-inhibitoren zijn monoklonale antilichamen die de negatieve regulatoren van T-celactivatie inhiberen. Deze worden onderverdeeld in inhibitoren van CTLA-4 en PD-1/PD-L1.

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Zie SKP.



## Contra-indicaties

- **Zwangerschap en borstvoeding.**

## Ongewenste effecten

- *Zie 13. Antitumorale middelen*
- **De symptomen van de immunologische reacties zijn in het begin dikwijls specifiek (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. pneumonitis, colitis, hepatitis, nefritis, pancreatitis, endocrinopathie, neuropathie, meningo-encefalitis.

## 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 corticosteroiden, gegeven.
- **De symptomen van de immunologische reacties zijn in het begin dikwijls specifiek: diarree en/of buikpijn, specifieke 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. CAR-T cel therapie

CAR-T cel therapieën bestaan uit genetisch gemodificeerde T-cellen met chimere antigeenreceptoren (CAR). De nieuwe CAR op de T-cel herkent en bindt met specifieke proteïnen op de kankercel wat een immuunreactie triggert.

De CAR-T cel therapieën 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 in zekere mate bij de meeste patiënten voor. De eerste symptomen zijn o.a. koorts, hypotensie, tachycardie, rillingen, hypoxie. Ernstige CRS, inclusief fatale of levensbedreigende voorvallen, komen frequent voor.
- CRS kan gepaard gaan met disfunctie van eindorganen (bv. lever, nieren, hart en longen) en verslechtering van onderliggende orgaanpathologieën. In bepaalde gevallen kunnen macrofaagactivatiesyndroom en hemofagocyttaire lymfohistiocytose optreden.
- **Neurologische stoornissen** komen frequent voor: bv. encefalopathie, tremor, ataxie, delier, hemiparase,



epileptische insulsten. 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, overgevoelighedsreacties.
- 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 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.

### 13.3.3. Diverse immunotherapeutische middelen

T- cel “engagers” zijn nieuwe vormen van immuuntherapie die een efficiënte T-celgedieerde celdood van tumorcellen beogen. Deze geneesmiddelen binden tegelijkertijd aan de T-cel (via CD3) en aan tumorspecifieke antigenen. Momenteel zijn de volgende bispecifieke T-cel engagers beschikbaar: blinatumomab (target CD19), glofitamab (target CD20), teclistamab (target BCMA) en tebentafusp (target gp100).

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

Bacillus Calmette-Guérin is niet meer beschikbaar sinds januari 2024.

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Zie SKP.

## Contra-indicaties

- **Zwangerschap en borstvoeding.**

## Ongewenste effecten

- Bacillus Calmette-Guérin: cystitis, dyspneu, koorts, artralgie, veralgemeende infecties.



- Blinatumomab: koorts, infecties, infuusreacties, potentieel ernstige neurologische stoornissen (encefalopathie, convulsies, cognitieve disfunctie), leverstoornissen, pancreatitis.
- Glofitamab: cytokine-release-syndroom, hematologische stoornissen, infecties (sepsis, COVID-19 en COVID-19-pneumonie), tumor flare, pleurale effusie en huiduitslag.
- Lenalidomide, pomalidomide en thalidomide: hematologische toxiciteit, perifere neuropathie, trombo-embolie, gastro-intestinale stoornissen, teratogeniteit.
- Tebentafusp: cytokine-release-syndroom, acute huidreacties, leverfunctiestoornissen, hartritmestoornissen.
- Teclistamab: hematologische stoornissen, infecties (vooral bovenste luchtweginfecties, pneumonie), cytokine-release-syndroom, hypogammaglobulinemie, neurotoxiciteit, musculoskeletale pijn, gastro-intestinale stoornissen, elektrolytenstoornissen.

### 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

### Indicaties (synthese van de SKP)

- *Zie SKP.*

### Contra-indicaties

- **Zwangerschap en borstvoeding voor alle middelen in deze klasse. Tretinoïne is sterk teratogeen.**
- Anagrelide, arseentrioxide en panobinostat: 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 en panobinostat: 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, kaakbeenecrose, 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, overgevoelighedsreacties, stollingsstoornissen en trombo-embolische events, neutropenie en infecties, pancreas- en levertoxiciteit, gewichtsverlies, musculoskeletale pijn, verhoogde lipiden, cholesterol en triglyceriden, hyperglykemie.
- Panobinostat: hematologische toxiciteit, gastro-intestinale stoornissen, cardiale toxiciteit, niertoxiciteit, hepatotoxiciteit, **teratogeniteit.**
- Pegaspargase: gastro-intestinale stoornissen, overgevoelighedsreacties, stollingsstoornissen en trombo-embolische events, neutropenie en infecties, pancreas-, lever-, en niertoxiciteit en neurologische



stoornissen.

- Tasonermin: lokale reacties, griepig syndroom, moeheid, hartaritmieën, hepatotoxiciteit.
- Temoporfine: verbranding, infectie, huidnecrose, litteken in het fotogeactiveerde gebied, anemie, hemorragie, gastro-intestinale stoornissen (o.a. necrotiserend 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 en panobinostat: 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, of bij storende gynaecomastie bij de man (indicaties niet vermeld in de SKP).

### 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 uterinen 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 hormoonreceptorpositief 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 oestrogensynthese 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. 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.
- 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 is een substraat van CYP3A4 (*zie Tabel 1c. in Inl.6.3.*).
- Letrozol is een substraat van CYP3A4 (*zie Tabel 1c. in Inl.6.3.*).

### 13.5.4. Anti-androgenen

Hier worden de anti-androgenen besproken die enkel gebruikt worden bij prostaatacarcinoom. Cyproteron heeft, naast prostaatacarcinoom, nog andere indicaties, en wordt besproken in 5.3.5.. De anti-androgenen worden oraal toegediend.

Apalutamide, bicalutamide, darolutamide, enzalutamide en flutamide zijn antagonistische ter hoogte van de androgeenreceptoren.



Abirateronacetaat is een androgeensyntheseremmer.

## Plaatsbepaling

- Patiënten met prostaatkanker worden behandeld met injecties van een LHRH-agonist (zie 5.3.6.) of een LHRH-antagonist (zie 5.3.7.). Ze remmen de groei van de tumor door chemische castratie. Een LHRH-agonist kan in het begin van de behandeling stijgende testosteronniveaus veroorzaken en symptomen verergeren. Dit kan opgevangen worden door een behandeling met een anti-androgeen gedurende de eerste weken.
- Bij gemetastaseerde hormoongevoelige prostaatacarcinoom vormt (chemische) castratie de basis van de behandeling. Aanvullend zijn er verschillende therapeutische opties waaronder het geven van anti-androgenen om de werking van perifere androgenen te onderdrukken.
- Op termijn evolueert een hormoongevoelige prostaatacarcinoom naar een castratie-resistente prostaatacarcinoom (CRPC). Bij (gemetastaseerde) CRPC wordt de chemische castratie voortgezet en kunnen ook anti-androgenen gebruikt worden.

## 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.
- 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

- 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 ook nodig 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.

## **13.6. 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.
- 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*