

## Leerboek kinderoncologie

Tekst Bijlagen

Register

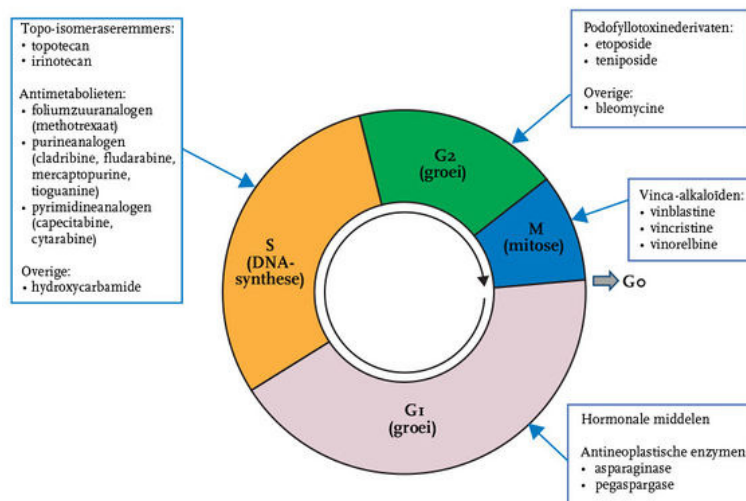
## 7 Therapeutische basisprincipes 1: chemotherapie

R.R.G. Knops

- 1 Inleiding
- 2 Cytostatica
  - 2.1 Therapeutische breedte
  - 2.2 Bijwerkingen
  - 2.3 Beenmergsuppressie
- 3 Antimitotische middelen
- 4 Antimetaboliëten
- 5 Alkylerende middelen
- 6 Platina-analogen
- 7 Antracyclines
- 8 Conclusie
- Literatuur

## 1 Inleiding

Chemotherapie heeft aanzienlijk bijgedragen aan de genezing van kinderkanker en is naast chirurgie en radiotherapie een van de belangrijkste onderdelen van de behandeling van kanker. Chemotherapie hoort, naast immunotherapie en *targeted therapy* met precisie medicijnen (zie hoofdstuk 8), tot de medicamenteuze behandelingen van kinderkanker. De term 'chemotherapie' wordt meestal gebruikt als verzamelnaam voor medicijnen die de celdeling remmen (cytostatisch effect) en medicijnen die celdood bewerkstelligen (cytotoxisch effect). Omdat kwaadaardige cellen meer bezig zijn met celdeling dan normale cellen, beschadigt chemotherapie kankercellen meer dan andere cellen. Chemotherapeutica worden ook wel 'cytostatica' of 'antineoplastische middelen' genoemd.



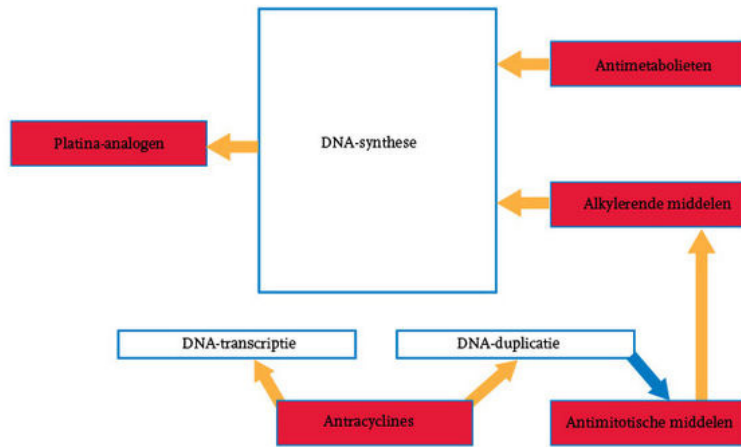
In de G<sub>0</sub>-fase is het cel-DNA in rust. In de G<sub>1</sub>-fase beslist een cel of die gaat delen of niet. In de S-fase worden de chromosomen en dus het DNA verdubbeld (zie figuur 7.2). Tijdens de G<sub>2</sub>-fase wordt beslist of de celdeling doorgaat of dat er rust wordt genomen. De M-fase tot slot is de fase van de daadwerkelijke celdeling.

**Figuur 7.1** Werking van cytostatica naar hun aangrijpingspunt op de celcyclus

## Hoofdstukken

- Voorwoord
- 1 Inleiding in de kinderoncologie
- 2 Presenterende klachten en verschijnselen
- 3 Diagnostische basisprincipes 1: klinische c
- 4 Diagnostische basisprincipes 2: pathologis
- 5 Diagnostische basisprincipes 3: hematolog
- 6 Diagnostische basisprincipes 4: beeldvorm
- 7 Therapeutische basisprincipes 1: chemoth
- 8 Therapeutische basisprincipes 2: immunot
- 9 Therapeutische basisprincipes 3: radiother

## Maak notitie



Bij de synthese remmen cytostatica de aanmaak van DNA, bij transcriptie wordt de aanmaak van messenger-RNA geremd (en dus de aanmaak van eiwitten), bij duplicatie de deling van DNA.

Platina-analogen en alkylerende middelen grijpen rechtstreeks aan op het DNA.

**Figuur 7.2 Werking van cytostatica naar hun aangrijpingspunt op het DNA**

## 2 Cytostatica

In het algemeen grijpt ieder cytostaticum aan op een specifiek onderdeel van de celdeling (figuur 7.1 en figuur 7.2). Op basis van hun aangrijpingspunt en werkingsmechanisme worden cytostatica in verschillende groepen ingedeeld (tabel 7.1).

Tabel 7.1 Groepen veelgebruikte cytostatica binnen de kinderoncologie

| Groep                   | Voorbeeld  |
|-------------------------|--|
| Antimitotische middelen | vincristine<br>vinblastine                           |
| Antimetaboliëten        | methotrexaat<br>mercaptopurine<br>cytarabine         |
| Alkylerende middelen    | cyclofosfamide<br>ifosfamide<br>busulfan<br>melfalan |
| Platina-analogen        | cisplatine<br>carboplatine                           |
| Antracyclines           | doxorubicine<br>daunorubicine                        |

### 2.1 Therapeutische breedte

Cytostatica hebben een zeer smalle therapeutische breedte, dat wil zeggen dat het verschil tussen een te lage dosis (geen effect op de kankercel) en een te hoge dosis (te veel bijwerkingen) erg klein is. Kleine fouten in dosering kunnen dus grote gevolgen hebben.

### 2.2 Bijwerkingen

Elk cytostaticum heeft zijn eigen specifieke bijwerkingen, maar er zijn ook algemene bijwerkingen die alle cytostatica hebben. In de meeste gevallen komt dit doordat niet alleen kankercellen, maar ook normale snel delende cellen schade ondervinden van chemotherapie. Zo kunnen bijvoorbeeld de haren uitvallen omdat de haarfollikels beschadigd raken, of kunnen er klachten ontstaan van het maag-darmstelsel zoals misselijkheid, braken en tijdelijke slijmvliesbeschadiging (mucositis). Dit kan dan weer gepaard gaan met verminderde eetlust, keelpijn, buikpijn en diarree. Chemotherapie kan ook effect hebben op de voortplantingsorganen en leiden tot verminderde vruchtbaarheid.

### 2.3 Beenmergsuppressie

De meeste cytostatica remmen de aanmaak van bloedcellen in het beenmerg, waardoor er anemie kan ontstaan en erythrocytentransfusies soms noodzakelijk zijn. Bij een verhoogde bloedingsneiging ten gevolge van trombocytopenie kunnen trombocytentransfusies geïndiceerd zijn. Daarnaast kan de weerstand afnemen door het dalen van het aantal leukocyten – hieraan is in de praktijk weinig te doen. Deze beenmergsuppressie kan zoveel complicaties geven dat de kankerbehandeling moet worden opgeschort. Bij de meeste chemokuren moeten de bloedwaarden voldoende hersteld zijn voordat er weer chemotherapie kan worden toegediend.

### 3 Antimitotische middelen

Microtubuli, kleine buisvormige organellen in het celskelet, spelen een essentiële rol bij het scheiden van de chromosomen tijdens de mitose. Antimitotische middelen binden zich aan de intracellulaire tubuline-eiwitten en blokkeren zo de vorming van deze microtubuli. Daardoor kan de cel niet meer delen en treedt uiteindelijk celdood op. De bekendste antimitotische middelen zijn vincristine en vinblastine, die verkregen worden uit de roze maagdenpalm.

Vincristine wordt binnen de kinderoncologie veel gebruikt voor de behandeling van hematologische, solide en hersentumoren. Het middel is neurotoxisch; een deel van de patiënten krijgt last van perifere neuropathie, die zich uit als tintelingen en een doof gevoel in handen en voeten, klapvoeten, verminderde reflexen, heesheid, kaakpijn en ook obstipatie. Patiënten die vincristine krijgen, worden daarom vaak ingesteld op laxantia. Neuropathische pijn wordt behandeld door specifieke pijnmedicatie, waarbij ook fysiotherapie de klachten kan verlichten. Vaak herstellen de bijwerkingen weer nadat de behandeling met vincristine is gestopt. Dit herstel kan echter vele maanden duren.

Belangrijk om te weten is dat als vincristine ten onrechte intrathecaal wordt toegediend in plaats van intraveneus, dit in bijna alle gevallen zal leiden tot de dood.

### 4 Antimetaboliëten

Antimetaboliëten hebben een structuur die nauw verwant is aan de bouwstenen van nucleïne-zuren, en worden daardoor gemakkelijk ingebouwd in nucleïne-zuren. Deze afwijkende nucleïne-zuren worden vervolgens weer ingebouwd in DNA of RNA. Hierdoor ontstaan er verkeerde celproducten en raakt het metabolisme van de cel ontregeld. Dit heeft als gevolg dat de celdeling geremd wordt, waarbij de cel kan doodgaan. Antimetaboliëten worden veel gebruikt bij diverse vormen van kinderkanker, met name acute leukemie en T-cellymfomen. De bekendste voorbeelden zijn methotrexaat, mercaptopurine en cytarabine.

De bijwerkingen van methotrexaat (MTX) zijn gerelateerd aan de dosis en met name aan de blootstellingsduur. Hoge plasmaconcentraties MTX kunnen onder andere hevige mucositis veroorzaken. Om deze bijwerkingen tegen te gaan wordt als rescuebehandeling folinezuur toegediend. MTX wordt in de lever omgezet en door de nieren uitgescheiden. Daarbij kunnen lever-, en nierfunctiestoornissen optreden. Om de kans op nefrotoxiciteit te verminderen is het voor en tijdens het toedienen van hooggedoseerd MTX van belang dat hyperhydratie plaatsvindt en dat de urine gealkaliniseerd is met behulp van bicarbonaat.

Mercaptopurine (6-MP) is een oraal cytostaticum dat meestal goed wordt verdragen. Beenmergsuppressie is de belangrijkste bijwerking. Vaak moet de dosering worden aangepast aan de hand van de bloedwaarden.

Cytosine-arabinoside (ara-C) wordt meestal ook goed verdragen. Naast beenmergsuppressie kan het ook voor griepachtige klachten zorgen, zoals koorts, conjunctivitis, spierpijn en huiduitslag.

### 5 Alkylerende middelen

Alkylerende middelen zorgen ervoor dat een alkylgroep gebonden wordt aan DNA. Deze DNA-verandering is letaal en zet onmiddellijk de celdood in. Enkele alkylerende middelen zijn cyclofosamide, ifosfamide, busulfan en melfalan.

De belangrijkste bijwerking van alkylerende middelen is beenmergsuppressie. Ook de vruchtbaarheid kan nadelig beïnvloed worden en er kunnen in zeldzame gevallen zelfs secundaire maligniteiten ontstaan zoals acute myeloïde leukemie.

De metabolieten van cyclofosamide en ifosfamide worden via de urine uitgescheiden en kunnen daarbij schade aan de blaaswand veroorzaken. Dit kan leiden tot bloederige urine (hemorragische cystitis). Om hemorragische cystitis te voorkomen wordt bij het inlopen van cyclofosamide en ifosfamide mercapto-ethaansulfonzuur (mesna) toegediend, dat aan de metabolieten bindt zodat deze zich niet aan de blaaswand kunnen hechten. Hyperhydratie

zorgt ervoor dat de metabolieten versneld worden uitgeplast, waardoor de blootstelling van de metabolieten aan de blaaswand verkort wordt.

## 6 Platina-analogen

Platina-analogen binden net als alkylerende middelen aan het DNA. Het platinum dat aan het DNA bindt, remt de synthese en de herstelfunctie van het DNA, wat uiteindelijk ook leidt tot celdood. Bekende platina-analogen zijn cisplatine en carboplatine.

Cisplatine is een van de meest emetogene (braakneigingen veroorzakende) cytostatica. Hyperhydratie is nodig om nierschade te voorkomen. Vaak treden ook elektrolytstoornissen op, met name hypomagnesiëmie. Tevens kan cisplatine doofheid veroorzaken die meestal irreversibel is.

Carboplatine heeft een veel milder bijwerkingenprofiel dan cisplatine, maar cisplatine wordt al langer gebruikt en heeft zijn waarde bewezen, en wordt daarom toch nog veel voorgeschreven. Tijdens de behandeling wordt op vaste momenten het gehoor van de patiënt onderzocht. Als er gehoorschade blijkt te zijn, kan overwogen worden de dosering cisplatine aan te passen of over te stappen op carboplatine.

## 7 Antracyclines

Het cytotoxische effect van antracyclines berust op vier mechanismen:

- ze remmen topo-isomerase-II, het enzym dat het DNA splitst bij de celdeling;
- ze binden aan DNA en RNA en blokkeren daardoor de synthese ervan;
- ze veroorzaken een verandering in de permeabiliteit van het celmembraan;
- ze vormen zuurstofradicalen die schadelijk zijn voor de cel.

De bekendste antracyclines die in de kinderoncologie worden gebruikt, zijn doxorubicine en daunorubicine. Mitoxantron, dat veel gebruikt wordt bij acute myeloïde leukemie, is verwant aan de antracyclines.

Een specifieke bijwerking van antracyclines is hun cardiotoxiciteit. Deze kan tot uiting komen in ECG-afwijkingen, aritmieën en in cardiomyopathie met hartfalen als gevolg. De cardiotoxiciteit hangt samen met de cumulatieve dosis antracyclines en kan tot jaren na de behandeling optreden. Als een patiënt met antracyclines wordt behandeld, wordt daarom ook de hartfunctie gecontroleerd met echocardiografie. Er zijn sterke aanwijzingen dat de kans op cardiotoxiciteit kleiner wordt als de infusieduur langer is; daarom moet een intraveneuze *push* altijd worden vermeden.

## 8 Conclusie

Chemotherapie is de term die gebruikt wordt voor medicatie die celdeling tegengaat en celdood bevordert. Door de celdeling te remmen worden met name kankercellen aangepakt, maar ondervinden ook normale (vooral snel delende) cellen veel bijwerkingen van chemotherapie. Hiervoor bestaan weer verschillende ondersteunende medicijnen. De effectiefste chemotherapie is die waarbij cytostatica uit verschillende groepen worden gecombineerd, omdat die op verschillende manieren op de celdeling aangrijpen. Chemotherapie is een van de basisonderdelen van de behandeling van kanker en heeft voor een aanzienlijke bijdrage in de genezing van kanker gezorgd.

### Kernpunten

- Chemotherapie is een van de basisonderdelen van de behandeling van kanker.
- Chemotherapie remt of doodt snel delende cellen.
- Chemotherapeutica hebben een smalle therapeutische breedte.
- Normale snel delende cellen ondervinden ook schade van chemotherapie.

### Literatuur

- Farmacotherapeutisch Kompas. Diemen: Zorginstituut Nederland; 2016.  
[www.farmacotherapeutischkompas.nl](http://www.farmacotherapeutischkompas.nl), geraadpleegd 12 december 2016.
- Van den Berg H, van de Wetering MD. Kinderen en kanker. Amsterdam: Boom; 2009.
- Voûte PA, de Kraker J, Caron HN. Kinderoncologie. Houten/Diegem: Bohn Stafleu Van Loghum; 1997.

Titel | Colofon