

Doel en middelen bij TARGETED THERAPY

Doelgerichte therapie wint steeds meer terrein in de oncologie.

Helaas zijn de bijwerkingen ervan soms zo belastend voor de patiënt, dat hij met de behandeling moet stoppen.

Waar let je op bij patiënten die deze *targeted therapy* krijgen?

tekst **Mariska van Sprundel** illustraties **IStock**

Bij targeted therapy (doelgerichte therapie) worden patiënten met kanker behandeld met medicatie die de deling van kankercellen verhindert of kankercellen doodt, door specifieke moleculen te remmen die een tumor nodig heeft om te overleven.¹ In tegenstelling tot chemo- en radiothera-

pie, laat doelgerichte therapie gezonde cellen relatief ongemoeid. 'Ruim vijftien jaar geleden kregen wij als verpleegkundigen in de oncologie voor het eerst te maken met doelgerichte therapieën', vertelt José Koldenhof, oncologieverpleegkundige en klinisch epidemioloog in het UMC Utrecht. 'Het aantal middelen is inmiddels de vijftig gepasseerd,

en er zijn nog steeds nieuwe middelen in ontwikkeling.' Op dit moment lopen er in zowel Vlaanderen⁷ als Nederland⁶ allerlei studies naar nieuwe middelen. In Nederland bijvoorbeeld met verschillende soorten PARP-remmers, die veelbelovend zijn voor BCRA-gerelateerde borstkankers.⁶

HER2-REMMERS

Wat

Nederland en België: pertuzumab (Perjeta®), trastuzumab (Herceptin®)

Werking

Deze intraveneus toegediende geneesmiddelen remmen het eiwit HER2 (humane epidermale groeifactor receptor 2), dat mammacarcinomen agressiever maakt doordat het signalen genereert die leiden tot celgroei en -differentiatie.

Indicaties

Mammacarcinoom

Bijwerkingen

De belangrijkste bijwerking van trastuzumab betreft de hartpompfunctie die bij sommige vrouwen

meetbaar achteruit gaat. Daarnaast krijgen patiënten regelmatig allergische reacties op met name de eerste toediening (intraveneus of subcutaan). Symptomen zijn onder andere rillingen, koorts, misselijkheid en braken.

Interacties

Trastuzumab moet niet worden gecombineerd met een therapie die anthracycline bevat, in verband met de ontwikkeling van een verminderde hartpompfunctie.

Aandachtspunten

Let op als patiënten kortademig en vermoeid raken, aangezien dat kan wijzen op hartklachten ten gevolge van behandeling met trastuzumab.

Verskil met cytostatica

Cytostatica hebben effect op de deling van zowel gezonde als kankercellen. Doelgerichte antikankermiddelen richten zich zoals gezegd alleen op een specifiek moleculair defect in de kanker cel dat een rol speelt in de processen rond overleving en proliferatie (woekering).² Normaal gesproken binden signaalstoffen, veelal groeifactoren, zich aan een receptor op het oppervlak van de cel. Zodra die boodschap aankomt in de celkern gaat deze tot actie over, zoals het aanzetten tot geprogrammeerde celdood (apoptose) als de cel beschadigd is. In het geval van kanker ontvangt de celkern door een mutatie vaak een overmaat aan signalen om te delen.¹ Doelgerichte therapieën kunnen die ontregelde signaaloverdracht remmen. Het medicijn



VEGF-REMMERS / ANGIOGENESEREMMERS

Wat

Nederland: bevacizumab (Avastin®), ramucirumab (Cyramza®), sunitinib (Sutent®), sorafenib (Nexavar®), axitinib (Inlyta®), pazopanib (Votrient®)
België: bevacizumab (Avastin®), sunitinib (Sutent®), sorafenib (Nexavar®), axitinib (Inlyta®), pazopanib (Votrient®)

Werking

Deze middelen remmen de vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF), een eiwit dat de meeste kankercellen maken om nieuwe bloedvaten te rekruteren. VEGF wordt ook geproduceerd door gezonde cellen die, bijvoorbeeld na letsel, de angiogenese stimuleren.

Indicaties

Niercelcarcinoom, gastro-intestinale stomatumor (GIST), neuro-endocriene tumor van de pancreas (pNET),

hepatocellulair carcinoom, mamma-carcinoom, niet-kleincellig longcarcinoom.

Bijwerkingen

Evenals de EGFR-remmers geven VEGF-remmers zelden ernstige bijwerkingen, maar wel meerdere milde bijwerkingen als diarree, vermoeidheid, voet-hand-huidreacties en pijn in de mond. Door de invloed van deze middelen op de bloedvaten kan hypertensie en een verminderde wondgenezing ontstaan.

Interacties

Het enzym CYP3A4 komt niet alleen in de lever, maar ook in het bovenste deel van het maag-darmkanaal voor. De orale middelen worden daardoor al gedeeltelijk in de darm gemetaboliseerd. Houd daarom net als bij de EGFR-remmers rekening met gelijktijdig gebruik van middelen die

de werking van dit enzym remmen of stimuleren, zoals grapefruitsap en Sintjanskruid. 'Eigenlijk moet de patiënt bij alle orale antikankermiddelen erop gewezen worden dat zich interacties met andere producten (voedingsmiddelen, supplementen, geneesmiddelen) kunnen voordoen', aldus Coolbrandt. 'Druk de patiënt op het hart om alle supplementen en thuismedicatie zonder voorschrift door te nemen met de arts. Hij moet zich er bewust van zijn dat sommige combinaties een probleem vormen.'

Aandachtspunten

Door VEGF-remmers kan een verminderde wondgenezing ontstaan. Houd daar rekening mee als de patiënt bijvoorbeeld naar de kaakchirurg gaat of een andere operatie moet ondergaan. Voorafgaand aan operaties worden deze middelen tijdelijk gestopt door de internist-oncoloog.

EGFR-REMMERS**Wat**

Nederland en België: cetuximab (Erbix®), panitumumab (Vectibix®), erlotinib (Tarceva®), gefitinib (Iressa®), afatinib (Giotrif®). Lapatinib (Tyverb®) remt zowel EGFR als HER2.

Werking

EGFR-remmers verhinderen signaaloverdracht via de epidermale groeifactor receptor (EGFR) waardoor de cel zichzelf onder andere niet kan vermenigvuldigen. EGFR zit op gewone lichaamscellen van de darmen en huid. Op de buitenkant van de meeste kankercellen is er sprake van overexpressie van EGFR.

Indicaties

Hoofd-halscarcinoom, niet-kleincellig longcarcinoom, gemetastaseerd colorectaal carcinoom, mamma-carcinoom.

Bijwerkingen

Invloed op huid, haar en nagels.
- Huidproblemen: vaalgele huidskleur, droge huid, kloven aan de handen, voeten en ellebogen, eelt- en/of

blaarvorming in de handpalmen en onder de voetzolen, acné-achtige uitslag op het gezicht, de borst, rug en ledematen, hyperpigmentatie.

- Nagelproblemen: bruine verkleuringen, paronychia en gescheurde of gespleten nagels.
- Haarveranderingen: groei van donshaar in het gezicht. Soms gaan de wimperharen of wenkbrauwen extreem groeien.

Evenals bij de klassieke cytostatica krijgen patiënten ook vaak algemene bijwerkingen zoals diarree, misselijkheid, braken, oedeemvorming, zwakte, lusteloosheid en vermoeidheid.

Interacties

Bij de orale middelen moet gelijktijdig gebruik met krachtige CYP3A4-remmers (zoals grapefruitsap) worden vermeden. Dat kan de afbraak van de medicijnen verminderen, wat leidt tot verhoging van de plasmaconcentratie en toename van de toxiciteit. Gelijktijdig gebruik met CYP3A4-inductoren (zoals Sint-Janskruid) kan de afbraak van de medicatie juist ver-

hogen en de doeltreffendheid daarmee verlagen.

Aandachtspunten

Belangrijk is de huid-, haar- en nagelafwijkingen die kunnen optreden te voorkomen. Adviseer de patiënt bij start van de behandeling om meteen te beginnen met het beschermen van de huid tegen droogheid door:

- hydraterende (ureumhoudende) crème te gebruiken om vocht vast te houden. Niet smeren op plaatsen met acné; vette zalven of crèmes kunnen acné verergeren;
- zo min mogelijk contact met water te hebben, dus niet elke dag douchen (en niet te heet);
- overmatige blootstelling aan de zon te vermijden;
- (bij mannen) bij acné-achtige huiduitslag alleen elektrisch te scheren en de scheerkoppen schoon te maken met alcohol;
- geen nauwe schoenen te dragen.

Let verder op te lange wimpers, die kunnen naar binnen groeien en het hoornvlies beschadigen.

kan buiten de cel gericht zijn op het neutraliseren van groeifactoren of op het blokkeren van de receptoren, maar ook op blokkade van het intracellulaire deel van de receptor en de betrokken moleculen en eiwitten.²

DNA

Niet alle vormen van kanker zijn te behandelen met doelgerichte therapie. Voor sommige middelen komt de patiënt alleen in aanmerking als de tumor een bepaalde mutatiestatus heeft. Zo werken BRAF-remmers (zie kader) alleen in tumoren die een mutatie hebben in het BRAF-gen. Maar de ontwikkelingen gaan snel, dankzij een omwenteling in het denken over kanker. 'We beseffen dat niet de plek in het lichaam het karakter van de tu-

mor bepaalt, maar de aanwezige DNA-veranderingen', aldus Koldenhof. 'Iedere tumor is anders. Door voorafgaand aan de behandeling de DNA-mutaties van de tumor vast te stellen, krijgen patiënten het meest effectieve medicijn.'²

Binnen de doelgerichte therapie zijn er twee vormen geneesmiddelen:³

- monoklonale antilichamen (antistoffen). Deze in het lab vervaardigde eiwitten worden intraveneus toegediend en werken aan de buitenkant van de kankercel. De antilichamen zorgen dat extracellulaire groeifactoren niet aan de receptoren van kankercellen kunnen binden, waardoor er geen signaal de cel ingaat. Afhankelijk van het medicijn belemmert dat de groei van de kankercel, of maakt het de kankercel beter herkenbaar voor het immuunsysteem.⁴ De naam van deze medicijnen eindigt op 'mab' (monoclonal antibody).

- small molecules. Deze 'kleine moleculen', in tablet- of capsulevorm, kunnen de celmembraan passeren. Ze werken binnen in de cel door zich te binden aan hun doeleiwit - meestal een eiwit met enzymatische activiteit - om de signaaloverdracht te verhinderen waardoor de kankercel zich bijvoorbeeld niet meer kan delen of dood gaat. Het resultaat is stimulatie van de apoptose of remming van de celdgroei.² De naam van deze groep medicijnen eindigt op 'ib' (afkorting van inhibitory, wat aangeeft dat het medicijn remmende eigenschappen heeft).

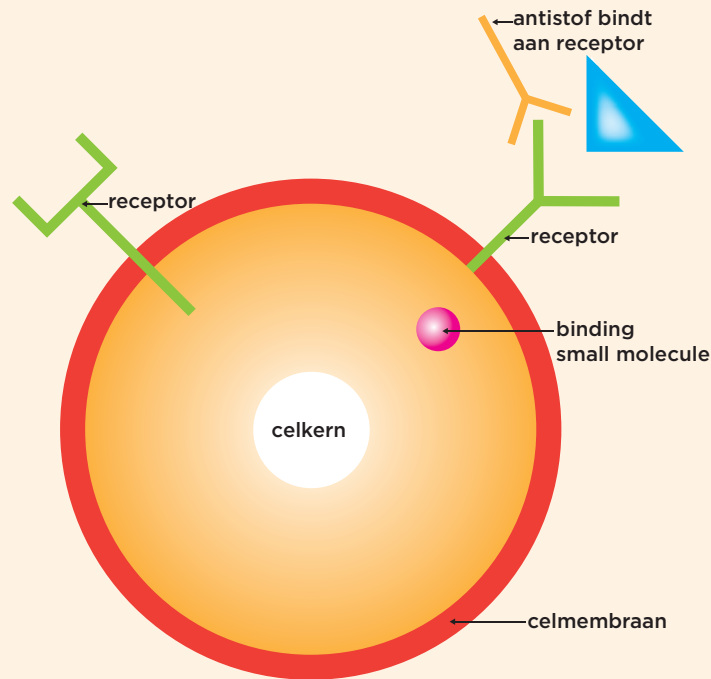
Bijwerkingen

Helaas treden net als bij cytostatica ook bij targeted therapy bijwerkingen op. Welke dat zijn, hangt uiteraard af van het soort medicijn, de dosis, de manier van toedienen en de duur van de behandeling.¹ Huiduitslag is de bekendste. Ook problemen met de mond, nagels



en haren komen veel voor. Soms zijn de bijwerkingen zo erg, dat patiënten een dosisvermindering krijgen, de therapie tijdelijk moeten onderbreken of zelfs staken. Meestal zijn de bijwerkingen echter niet ernstig, maar wel van grote invloed op de kwaliteit van leven, blijkt onder andere uit onderzoek van Koldenhof en haar collega's.⁵ Bij patiënten die sunitinib of sorafenib kregen, beide VEGF-remmers, traden meerdere milde bijwerkingen op. Zestig procent van de patiënten gaf aan dat de bijwerkingen de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven verlaagden, reden om de dosering aan te passen. 'De verminderde kwaliteit van leven gaat ook weer ten koste van de kwaliteit van de behandeling, omdat patiënten daardoor hun behandeling niet kunnen volhouden', vertelt Koldenhof. Het is een kwestie van de symptomen eerder herkennen en aanpakken. 'Daarbij komt het vooral aan op zelfmanagement, waarbij de verpleegkundige de patiënt doelgericht ondersteunt.' Haar Vlaamse collega Coolbrandt, verpleegkundig specialist oncologie in het UZ Leuven is het daarmee eens. 'Coaching is heel belangrijk. Dat begint met een goed gesprek met de verpleegkundige in het ziekenhuis bij aanvang van de therapie, maar het vraagt daarna ook regelmatige opvolging en bespreking.'

WERKING ANTISTOF VERSUS SMALL MOLECULE



Bron: brochure 'Doelgerichte therapie' van de Special Interest Group (SIG) Immuno-/Targeted Therapy, onderdeel van Verpleegkundigen en Verzorgenden Nederland (V&VN) Oncologie. Juli 2014

Targeted therapy in de thuiszorg

Waar behandelingen met doelgerichte therapieën eerder vooral poliklinisch of in dagbehandeling plaatsvonden,

verplaatsen ze zich steeds meer naar de thuiszorg. Het middel trastuzumab (Herceptin[®]) bijvoorbeeld, wordt sinds kort ook subcutaan toegediend. Omdat er geen intraveneus toedienings-

MTOR-REMMERS

Wat

Nederland en België: temsirolimus (Torisel[®]), everolimus (Afinitor[®])

Werking

mTOR (mammalian target of rapamycin) is een eiwit dat betrokken is bij een signaalroute die de celgroei, -prolifera-tie en -overleving reguleert. Dit eiwit is bij kanker vaak ont-regeld, wat tumorgroei bevordert. mTOR-remmers grijpen aan op dit eiwit zodat de signalering wordt onderbroken.

Indicaties

Niercelcarcinoom, neuro-endocriene pancreastumoren en bij mammacarcinoom.

Bijwerkingen

Een zeldzame bijwerking is pneumonitis. In verband met de immunosuppressieve eigenschappen van mTOR-remmers is

er meer kans op verschillende soorten infecties. Verdere bijwerkingen zijn vermoeidheid en mondklachten, zoals aften.

Interacties

Ook hier is het noodzakelijk rekening te houden met het gelijktijdige gebruik van geneesmiddelen die de werking van het CYP3A4-enzym remmen of stimuleren.

Aandachtspunten

Wijs de patiënt op het belang van een goede mondhygiëne. Bij pijnlijke aften kan de arts lidocaïne-gel of lasertherapie voorschrijven. De patiënt kan de lidocaïne-gel aanbrengen op (alleen) de aften. Behandel een orale ontsteking lokaal, maar niet met een alcohol-, peroxide-, jodium- of tijmbevattende mondspoeling omdat deze stoffen de klachten verergeren. Wees daarnaast alert op alarmsignalen die kunnen wijzen op pneumonitis, zoals kortademigheid en hoesten.

BRAF-REMMERS

Wat

Nederland en België: vemurafenib (Zelboraf®) en dabrafenib (Tafinlar®)

Werking

Ongeveer de helft van de patiënten met vergevorderd melanoom heeft kercellen met een mutatie in het BRAF-gen, wat leidt tot een gemuteerd eiwit. Dit eiwit bevindt zich in de cel en zorgt voor abnormale celproliferatie. Behandeling met een BRAF-remmer remt de celdeling door aan te grijpen op het gemuteerde eiwit.

Indicaties

Gemetastaseerd of niet-operabel melanoom.

Bijwerkingen

Veel milde bijwerkingen tegelijkertijd. Het belangrijkste is de verhoogde gevoeligheid voor zonlicht. Verder kunnen patiënten koorts, hoofdpijn en spierpijn krijgen, evenals huidafwijkingen zoals rode uitslag en hyperkeratose. Ook de kans op 'ouderdomsvlekken' en huidkanker neemt toe.

Interacties

Sint-Janskruid, sterfruit, granaatappel, pompelmoes(sap) en grapefruitsap. In het geval van dabrafenib waakzaam zijn voor de werking van orale anticonceptie en bij vemurafenib voor motilium en codeïne.

Aandachtspunten

Door de zonlichtgevoeligheid is zelfs verbranden achter glas mogelijk. Het is belangrijk om de huid goed te beschermen, bijvoorbeeld door het dragen van lange mouwen en veelvuldig gebruik van zonnebrandcrème met een hoge beschermingsfactor.

Let op koortsaanvallen, aangezien die veroorzaakt kunnen worden door de behandeling met dabrafenib. Dat gebeurt meestal in de eerste behandelmaand. Bij 38,5°C of hoger kan het nodig zijn de behandeling te onderbreken. De patiënt moet dan gecontroleerd worden op infectie. Na herstel kan de behandeling doorgaan. Instrueer patiënten veranderingen van de huid te rapporteren. Patiënten moeten standaard regelmatig naar de dermatoloog.

stelsel meer nodig is, kan dat nu dus in principe thuis. Dat betekent dus dat de wijkverpleegkundige meer

en meer met deze patiëntencategorie te maken heeft. 'Maar voor wijkverpleegkundigen zijn de bijwerkingen van targeted therapy nog niet altijd even herkenbaar, omdat ze minder ervaring hebben met de middelen,' vertelt Koldenhof. 'Dat betekent dat patiënten thuis klachten kunnen hebben van de targeted therapy, zonder dat iemand het signaleert. Deze nevenwerkingen vragen aandacht van de verpleegkundige en verzorgende, maar er is ook begeleiding nodig om de inname van de medicatie in het dagelijks leven te integreren.'

In dit artikel vind je de bijwerkingen en verpleegkundige aandachtspunten bij de meest gebruikte



doelgerichte therapieën.

In het algemeen geldt dat small molecules (ib's) in tabletvorm komen. De patiënt kan ze thuis slikken. Mab's worden intraveneus toegediend in het ziekenhuis.

Met dank aan:

- José Koldenhof, researchverpleegkundige Oncologie & klinisch epidemioloog in het UMC Utrecht en tevens voorzitter van de V&VN oncologie Special Interest Group (SIG) Immuno-/Targeted Therapy; Annemarie Coolbrandt, verpleegkundig specialist Oncologie in het UZ Leuven.

Bronnen:

- 1 Patiëntenfolder doelgerichte therapie. Uitgave van de Special Interest Group (SIG) Immuno-/Targeted Therapy. Juli 2014.
- 2 Beijnen JH, Schellens JHM. Recente ontwikkelingen in de medicamenteuze behandeling van kanker. Pharmaceutisch Weekblad. 2007;1(1):2-7.
- 3 Kanker.nl > bibliotheek > behandelingen > doelgerichte therapie. Geraadpleegd op 1 juli 2015.
- 4 Scott AM, Wolchok JD, Old LJ. Antibody therapy of cancer. Nat Rev Cancer. Maart 2012; 22;12(4):278-87.
- 5 Koldenhof JJ, Witteveen PO, de Vos R et al. Symptoms from treatment with sunitinib or sorafenib: a multicenter explorative cohort study to explore the influence of patient-reported outcomes on therapy decisions. Support Care Cancer 2014.
- 6 De Visser E. Dit medicijn móet er komen. Volkskrant 4 april 2015.
- 7 Clinicaltrials.gov
 - Farmacotherapeutisch Kompas www.fk.cvz.nl
 - Belgisch centrum voor farmacotherapeutische informatie www.bcfi.be

POSTER

Van de kaders op deze pagina's hebben we een poster gemaakt, om op te hangen of te bewaren. Je vindt deze op www.nursing.nl/downloads.