

# Problemen en verwikkelingen tijdens de behandeling met cytostatica

DOOR DR. S. I. DE VRIES, HEMATOLOOG TE AMSTERDAM

*Inleiding.* Cytostatica zijn geneesmiddelen die voornamelijk worden toegepast bij de symptomatische behandeling van leukemische en niet-leukemische maligne systeematoeningen en kwaadaardige tumoren. Zij remmen de celdeling. Gewoonlijk zullen deze geneesmiddelen door de specialist worden voorgeschreven. Deze zal ook de keuze benevens de dosering van het cytostatische middel bepalen. De beoordeling van het effect, de regeling van de onderhoudsdosering van het geneesmiddel en de controle tijdens de behandeling berusten eveneens bij de specialist, naar wie de huisarts zijn patiënt heeft verwezen. Slechts bij zeer hoge uitzondering zal de huisarts zelf de behandeling en controle ter hand nemen, doch als regel zal hij, wanneer zijn ervaring met deze middelen niet groot genoeg is en hij over onvoldoende laboratoriumfaciliteiten beschikt, daartoe weinig behoefte gevoelen.

Toch is het noodzakelijk dat de huisarts op de hoogte is van de indicaties voor behandeling met cytostatica en dat hij bekend is met de farmacologische eigenschappen, de nevenwerkingen en overige verwikkelingen die zich tijdens de behandeling kunnen voordoen. Gewoonlijk immers zal de specialist de patiënt slechts op daartoe afgesproken tijdstippen terugzien. De huisarts, die een zieke naar een of meer specialisten heeft verwezen, behoort echter tijdens de behandeling de centrale figuur te blijven, ook als hij de hulp van een consultant inroept. Daarom is het gewenst dat de specialist de patiënt er steeds op wijst, dat de huisarts op de hoogte is van de ziekte en de behandeling. Op deze wijze draagt hij er toe bij de verhouding tussen huisarts en patiënt gedurende een soms jarenlang durende behandeling door een derde, niet te verzwakken.

In dit artikel willen wij enkele vraagstukken aan de orde stellen die zich tijdens de behandeling met cytostatica kunnen voordoen en waarmee de huisarts door zijn patiënt kan worden geconfronteerd. Voor de farmacologische bijzonderheden, de toedieningswijze en de dosering der verschillende cytostatica volstaan wij met te verwijzen naar verschillende publikaties die hierover reeds in de Nederlandse literatuur zijn verschenen.

*Algemene principes.* De specialist die een patiënt die naar hem is verwezen met cytostatica gaat behandelen, zal de huisarts op de hoogte stellen van de indicatie daartoe, het verkozen middel en de dosering die is voorgeschreven. Bovendien zal de huisarts kenbaar worden gemaakt dat voort-

durende specialistische controle nodig is. Deze houdt naast het lichamelijke onderzoek onder meer in, een geregelde controle van het effect van het geneesmiddel op de bloedbereidende organen (hemoglobine-gehalte, aantal erythrocyten, leukocyten, trombocyten en reticulocyten en de bezinkingssnelheid der erythrocyten). De frequentie van deze controle is afhankelijk van het middel dat wordt voorgeschreven en van de bevindingen. Daarom zal van keer tot keer moeten worden afgesproken wanneer de patiënt moet terugkomen. De huisarts wordt als regel niet verwittigd van de nevenwerkingen van het voorgeschreven geneesmiddel. Vele huisartsen zijn hiermede bekend. Bovendien zijn de nevenwerkingen zeer individueel. Tenslotte is deze geregeld plaatsvindende controle er onder andere op gericht door middel van de dosering nevenwerkingen te voorkomen of zo gering mogelijk te doen zijn, of wel te beoordelen of een ander cytostaticum moet worden gegeven.

Aangezien bepaalde geneesmiddelen de werking van cytostatica kunnen beïnvloeden verdient het aanbeveling dat de huisarts bij intercurrente ziekten waarvoor hij wordt geraadpleegd, informeert of er mede bekend is of hij deze geneesmiddelen zonder risico kan voorschrijven. Zo is het mogelijk, dat bij een reeds bestaande trombopenie langdurig gebruik van salicylaten in analgetisch werkende mengpreparaten, tot hemorragische diathese kan leiden. Ook bij de keuze van slaapmiddelen en van antibiotica bij het optreden van intercurrente infecties moet met de mogelijkheid van het ontstaan van een dergelijke complicatie terdege rekening worden gehouden.

Bij het ondergaan van een tandheelkundige behandeling geldt, dat de conservatieve behandeling altijd is te verkiezen. Indien extracties echter dringend nodig zijn moet te voren overleg worden gpleegd of daaraan risico's zijn verbonden — bloedingen bij trombopenie, fibrinolyse en ernstige leverfunctiestoornissen — zodat klinische behandeling met overhechting van de wond ter bevordering van de hemostase is te verkiezen. Voorafgaande bepaling van de bloedgroep is noodzakelijk. Transfusies met vers bloed of een suspensie van bloedplaatjes kunnen immers nodig zijn. Het is van belang dat de huisarts van dit alles op de hoogte is en vooraf door de tandarts wordt benaderd. Een goed samenspel is in het belang van de patiënt.

Een ander voorbeeld om de huisarts de centrale figuur te doen blijven is, dat de specialist hem kan verzoeken gedurende de gecombineerde be-

handeling van cytostatica met corticosteroiden (prednison of prednisolon) van tijd tot tijd de bloeddruk van de patiënt te bepalen en de urine te onderzoeken op suiker en zo nodig de prednison-diabetes te behandelen. Dit heeft tevens tot gevolg dat de huisarts op de hoogte komt van schijnbaar onbelangrijke bijkomstigheden, die niettemin van betekenis kunnen zijn bij de verdere behandeling.

Tenslotte is bij al deze pogingen tot een goed samenspel van grote betekenis dat de patiënt en zijn familie zowel van de specialist als van de huisarts dezelfde informatie krijgen over de ziekte waaraan de patiënt lijdt. De patiënt is vaak geïnteresseerd in de naam van de aandoening. Ik krijg de indruk dat het woord „leukemie” tegenwoordig aanzienlijk beter wordt verdragen en aanvaard dan vroeger. De patiënt wil dit echter niet graag geïdentificeerd zien met „kanker”. De lekenpers legt — overigens ten onrechte — de nadruk op de tumortheorie van leukemie en niet-leukemische bloedziekten. Een vlotte remissie na de eerste behandeling wekt vertrouwen in de behandelende arts. Het wantrouwen in vermeende kwaadaardigheid wijkt. De patiënt durft thans vrijer te spreken en vragen te stellen. De eerste angst is voorbij. Ik gebruik het woord „leukemie” of andere aandoening niet, tenzij de patiënt zelf met deze diagnose komt. De volgende jaren zijn dan gemakkelijker — voor beide partijen.

Als de patiënt de naam van de ziekte niet kent verdient het aanbeveling over „groeiproces” in bloedvormende organen te spreken (beenmerg, milt, lymfeklieren) of — als er een naam wordt verlangd — het woord „reticulose” te gebruiken. De cytostatische geneesmiddelen waarmee de patiënt wordt behandeld beogen dus een abnormale en vaak snelle groei te remmen. Een recidief kan worden verklaard doordat óf de dosering inadequaat is, óf de ziekte resistent is geworden tegen dit middel. Men gaat dan over op een ander middel met dezelfde eigenschappen. Hoewel er geen bezwaar tegen bestaat dat de patiënt de naam van het geneesmiddel kent, verdient het toch aanbeveling op het recept „sine confectione” te vermelden!

Het is begrijpelijk dat iedere arts zijn persoonlijke mening heeft over vele van deze zeer moeilijke en vaak gecompliceerde vraagstukken. Voorlichting van de specialist door de gezinsarts, die de omstandigheden beter en langer kent, vormt hier een zeer belangrijk, zo niet vaak het belangrijkste onderdeel van diens taak.

*Cytostatica.* De cytostatica die tegenwoordig het meest worden toegepast worden als volgt onderscheiden:

- 1 antimetaboliëten
- 2 alkylerende of radiomimetische stoffen
- 3 alkaloiden

4 corticosteroiden (in zeer hoge dosering)

5 radioactieve isotopen.

Over de wijze waarop deze geneesmiddelen werken wordt naar reeds verschenen literatuur verwezen. In *tabel 1* zijn de voornaamste preparaten samengevat die in ons land het meeste worden toegepast, benevens enkele der meest voorkomende indicaties en de aanvangsdosering. In deze tabel wordt niet naar volledigheid gestreefd.

*Nevenwerkingen.* Toediening van cytostatica gaat veelal gepaard met nevenwerkingen. Er bestaat geen ideaal cytostaticum waarbij deze ontbreken. De geneesmiddelen zijn dus toxisch. In zekere zin is het streven van de behandeling met cytostatica er op gericht een toxisch effect te krijgen. Bij sommige geneesmiddelen is de grens tussen toxische en therapeutische dosis zelfs nagenoeg afwezig. Patiënten, die dergelijke middelen krijgen, behoeven dus een zeer frequente controle. Enkele cytostatica waren, hoewel werkzaam, zó toxisch dat men ze daarom uit de handel moest nemen.

*Gastro-intestinale verschijnselen.* Na een infuus met stikstofmosterd worden gewoonlijk misselijkheid, duizeligheid en braken gezien. Meestal ontstaan deze verschijnselen twee uur na de inspuiting van het middel. De intensiteit van deze ontwikkeling verschilt sterk van patiënt tot patiënt, maar men kan ook waarnemen dat verschillend wordt gereageerd op elk van de injecties, die op vier opeenvolgende dagen worden gegeven. Tranquillizers en anti-emetica hebben gewoonlijk slechts een sederend effect en kunnen het braken niet voorkomen. Volgens sommigen is gelijktijdige intraveneuze inspuiting van 1 gram vitamine C werkzaam, doch onze eigen ervaring hiermede is teleurstellend gebleken. Anderen vermelden goede resultaten van een intramusculaire of intraveneuze inspuiting van pyridoxine (vitamine B<sub>6</sub>) in een dosis van 200 mg, toe te dienen twee uur na het infuus met stikstofmosterd. De kuur met stikstofmosterd is geen sinecure. De zieke heeft zeker twee weken nodig om weer op verhaal te komen. Het is daarom jammer dat stikstofmosterd nog steeds het meest werkzame en ook het snelst werkzame cytostaticum is. Men kan er dus niet buiten.

De andere mosterdderivaten hebben een veel gunstiger reputatie dan stikstofmosterd, althans wat de nevenverschijnselen betreft. Chloorambucil (Leukeran) veroorzaakt in de therapeutische dosis weinig maagdarmsverschijnselen, doch soms gebrek aan eetlust en daardoor vermagering. Behandeling met dit middel behoeft als regel niet langer dan zes tot acht weken te duren. Cyclofosfamide (Eudoxan), dat bestemd is voor een lang voortgezette behandeling, veroorzaakt zelden maagdarmlachten. Bij intraveneuze toepassing in hoge dosering van dit middel bij metastatische gezwellen, treden echter veelvuldig nevenverschijnselen van het maag-

Tabel 1. Overzicht van de voornaamste cytostatica welke in ons land worden toegepast, klinische toepassing en aanvangsdosering.

	Merksnaam van het preparaat	Klinische toepassing	Aanvangsdosis per dag
1 Antimetaboliëten			
a foliumzuurantagonisten	Methotrexaat	acute leukemie, chorionepithelioma, psoriasis	2.5-5 mg per os
b purine-antagonisten	6-mercaptapurine (Purinethol)	acute leukemie	2.5 mg per kg per os
c glutamine-antagonisten	Azaserine	acute leukemie (in combinatie met purinethol)	
2 Alkylerende stoffen			
a stikstofmosterdderivaten	stikstofmosterd (Mitoxine)	lymfoproliferatieve ziekten	0.4 mg/kg (totaal) intraveneus
	chloorambucil (Leukeran)	lymfoproliferatieve ziekten	0.05-0.2 mg/kg per os
	cyclofosfamide (Endoxan)	lymfoproliferatieve ziekten maligne tumoren	200 mg i.v./dag, later 150 mg per os (bij metastatisch carcinoom hogere dosering)
	uracilmosterd	lymfoproliferatieve ziekten	1-2 mg per dag, 3-5 mg per week
	5 fluoro-uracil	maligne tumoren	15 mg/kg intraveneus
	1-fenylalaninesterd (Alkeran)	ziekte van Kahler	10 mg/dag gedurende 5 dagen
b ethyleeniminederivaten	triethyleenmelamine (TEM)	voornamelijk bij lymfoproliferatie, ook bij chronische myeloïde leukemie	5 mg per os gedurende 3 dagen, daarna onderhoudsdosis
	thio-triethyleenoxy-fosfamide (thio-TEPA)	metastatisch carcinoom	3 maal per week 15 mg intramusculair
	tris-ethyleen-imino-benzochinon (Trenimon)	chronische myeloïde leukemie	0.5 mg per dag per os
c methylsulfonaten	busulfan (Myleran)	lymfoproliferatie, metastasen chronische myeloïde leukemie polycythaemia vera	2-3 maal per week 1 mg per os 4 mg per dag
d colchicineverbindingen	desacetylmethylcolchicine (Demecolcine)	chronische myeloïde leukemie	3-8 mg/dag intraveneus of per os
3 Alkaloiden			
van Vinca rosea	vincalokoblastine (Velbe)	ziekte van Hodgkin	wekelijks 0.1 mg/kg i.v. en stijgen afhankelijk van bloed
	vincalurocristine (Oncovin)	acute leukemie (vooral bij kinderen)	0.04 mg/kg i.v. bij kinderen en 0.025 mg/kg i.v. wekelijks bij volwassenen
4 Corticosteroiden			
in hoge dosering	prednison prednisolon	acute (lymfoblasten) leukemie lymfoproliferatieve ziekten	bij volwassenen 200 mg/dag (14d) 150 mg per os
5 Radioactieve isotopen	radioactief fosfor (P <sup>32</sup> )	polycythaemia vera, chronische myeloïde leukemie	0.075-0.1 mCurie/kg i.v., (eenmalige insputing)

darmkanaal op. Men heeft de laatste jaren nog wel eens hepatitis waargenomen bij patiënten die met 6-mercaptapurine (Purinethol) werden behandeld. Deze hepatitis wordt toegeschreven aan een rechtstreekse beschadiging van het leverparenchym. Als er dus tijdens de behandeling icterus ontstaat dient men het medicament te staken. Het is zeer goed denkbaar dat de patiënt zijn huisarts en niet zijn specialist van deze geelzucht op de hoogte stelt.

*Haaruitval.* Vooral na gebruik van cyclofosfamide is haaruitval waargenomen. De frequentie van deze complicatie is hoog. Ernstige vormen van alopecia (zowel areata als totalis) zijn bij 25 procent der zieken beschreven. De omvang van de

haaruitval kan aanleiding zijn het middel te staken. Vermindering van de dosis gaat parallel met verbetering, doch is niet in het belang van de behandeling. De alopecie is weliswaar reversibel, maar kan dermate deprimerend zijn en zo'n ernstig psychisch trauma veroorzaken dat men verplicht is op een ander geneesmiddel over te gaan. Tegenwoordig vormen pruiken een welkom, tijdelijk therapeuticum. Ernstige haaruitval is ook waargenomen tijdens de behandeling met vincalurocristine (Vincristine, Oncovin) en vincalokoblastine (Velbe). Aangezien de behandeling met vincalurocristine soms geïndiceerd is bij acute leukemie en gewoonlijk niet ambuland zal gebeuren doch tijdens een verblijf in het ziekenhuis, zal de huisarts bij

deze verwikkeling slechts indirect zijn betrokken. Dit geldt niet voor alopecie tijdens behandeling van de ziekte van Hodgkin met Velbe. Deze therapie vindt ambulante plaats.

*Abnormale beharing.* In tegenstelling tot de haaruitval staat overtollige haargroei. Tijdens gebruik van busulfan (Myleran) is een dergelijke haargroei verschillende malen beschreven. Dit verschijnsel is eveneens reversibel, maar er zal gewoonlijk geen indicatie bestaan de behandeling te wijzigen te meer daar busulfan bij de behandeling van chronische myeloïde leukemie thans als de beste behandelingswijze geldt.

*Schimmelinfecties.* Langdurige behandeling met cytostatica, al of niet in combinatie met corticosteroiden en antibiotica, kan aanleiding zijn tot schimmelinfecties in de mondholte en de bovenste luchtwegen. Wij zien dit veelvuldig bij ernstige zieken die weinig weerstand bezitten (acute leukemie). De patiënt klaagt over pijn in mond en keel, spreekt en slikt daardoor moeilijk. Bij uitbreiding naar de luchtwegen wordt de stem hees tot nauwelijks hoorbaar fluisteren. Bij inspectie zien wij witte pseudomembranen, die kunnen confluëren tot grote vellen. De tijdige herkenning hiervan kan veel ellende besparen. Zuigtabletten met fringicidine (Nystatine) of amfotericine B (Fungizone) zullen het euvel doen verdwijnen.

*Verschijselen van de huid.* Langdurige behandeling met corticosteroiden, veroorzaakt vaak uitgebreide acne. De intensiteit hiervan is zeer individueel. Het verschijnsel is reversibel. De geleidelijk in onbruik geraakte behandeling met zeer hoge dosis prednison (driekwart tot één gram per dag gedurende één week) veroorzaakt opmerkelijk weinig nevenwerkingen.

Interessant is de donkerbruine, op de ziekte van Addison gelijkende, vaak zeer uitgebreide pigmentatie van de huid tijdens het gebruik van busulfan. Deze aandoening die soms alleen tot enkele delen van het lichaam (bovenlip) is beperkt, kan met de klinische verschijnselen, welke men bij de ziekte van Addison vindt, gepaard gaan.

Na niet geheel feilloos uitgevoerde intraveneuze infusen met stikstofmosterd en ook met vincalcoloblastine (Velbe) kunnen lekkages in het onderhuidse weefsel ernstige toxische reacties veroorzaken (zwellen, roodheid, necrose, blijvende bewegingsbeperking indien de injectie in de elleboogholte is verricht).

*Libido - impotentie - amenorrhoea - steriliteit.* Tijdens langdurige behandeling met cytostatica (busulfan, cyclofosfamide) werd mij een enkele maal bericht over verminderde libido bij de vrouw. Navraag bij andere vrouwelijke patiënten maakte het waarschijnlijk dat het hier om een weinig voorkomende nevenwerking gaat. Bij mannen blijkt impotentie vaker voor te komen. Sommige

cytostatica beïnvloeden de spermatogenese. Verband met het gebruik van het geneesmiddel kan echter niet altijd worden bewezen.

Amenorrhoea is relatief veelvuldig bij langdurig gebruik van busulfan en cyclofosfamide. De patiënte, die aanvankelijk meent zwanger te zijn ondanks de genomen voorzorgen, komt tot de conclusie dat dit niet zo is. Naarmate de amenorrhoea langer duurt gaat de jonge vrouw een verband leggen met de ziekte en zij vraagt zich — terecht — af of zij, als zij genezen is ooit nog kinderen zal kunnen krijgen. Wij hebben verschillende malen amenorrhoea waargenomen bij vrouwen in de geslachtsrijpe leeftijd die niet reversibel bleek, zelfs nadat het cytostaticum reeds lange tijd (méér dan een jaar) was gestaakt.

Het is niet zeker of amenorrhoea in deze omstandigheden betekent dat de vrouw ook niet meer ovuleert. Zij zal er dus verstandig aan doen met haar huisarts te bespreken welke maatregelen er moeten worden genomen om niet zwanger te worden. Voor zover wij dit hebben kunnen nagaan is de indruk verkregen dat bij deze vrouwen geen zwangerschap meer voorkwam hoewel zij de voorzorgsmaatregelen wat minder nauwkeurig in acht namen.

*Hematologische verwikkelingen.* Aangezien elk cytostatisch middel een celgift is dat niet geheel selectief werkt, is beschadiging van de cellen in bloedvormend weefsel te verwachten. Daarom is geregelde hematologische controle nodig. De geneesmiddelen hebben een beschadigend effect op zowel leukopoïese, erythroïese als trombopoïese. Leukopenie, anemie en trombocytopenie kunnen dus worden verwacht. Aangezien de reacties zeer verschillend zijn en de heftigheid ervan bovendien een sterk individueel karakter kan hebben moeten bij het regelmatig plaatsvindende onderzoek steeds alle bloedvormende systemen worden gecontroleerd. Bij overschrijding van een bepaalde overeengekomen waarde moet de dosering worden gewijzigd of geheel gestaakt, tijdelijk en soms blijvend. Wanneer men deze controle bagatelliseert kunnen levensgevaarlijke situaties ontstaan, zoals agranulocytose, ernstige trombocytopenie met verschijnselen van hemorragische diathese, anemie en pancytopenie.

Van de mosterdverbindingen is vooral stikstofmosterd zeer toxisch. Na de behandeling met vier inspuitingen wordt altijd een daling der corpusculaire elementen gezien. Gewoonlijk treedt deze eerst op tussen de tiende en vijftiende dag. In deze periode mogen dus geen andere cytostatica worden gegeven. Wij voelen ook niets voor gelijktijdige radiotherapie. De andere mosterdderivaten zijn minder toxisch. Toch is tijdens behandeling met cyclofosfamide (Endoxan) herhaaldelijk ernstige en vaak onverwachte leukopenie en trombocytopenie door ons waargenomen. Spontane bloedingen (huidbloedingen, neusbloedingen, versterkt menstrueel bloedverlies) moeten dus een waarschu-

wing zijn, die bloedonderzoek noodzakelijk maakt.

Tijdens behandeling met cyclofosfamide is hematurie een niet zo zeldzame complicatie. Deze berust — indien er geen trombocytopenie is — op een abacteriële hemorragische cystitis. De abundante bloeding die gewoonlijk een „spoedeisend geval” is en met bloedtransfusies moet worden behandeld, wordt vaak door kleine en intermitterende bloedingen voorafgegaan. Geregeld onderzoek van het urinesediment op de aanwezigheid van erythrocyten kan een aanwijzing opleveren dat de blaaswand is ontstoken. Deze cystitis gaat meestal niet met mictieklachten gepaard.

Busulfan (Myleran) kan ook aanleiding geven tot verschijnselen van hemorragische diathese, die het gevolg is van een zich soms verraderlijk snel ontwikkelende trombocytopenie. Daarom moet bij de controle van de patiënt nooit worden verzuimd ook de trombocytopenie te tellen en tijdig het middel te staken wanneer het aantal bloedplaatjes subnormale waarden bedraagt (minder dan 100.000).

*Pseudojicht.* Het gebruik van sommige cytostatica gaat gepaard met aanzienlijke celafbraak en als gevolg daarvan sterke toeneming van het urinezuurgehalte van het serum. Hyperuricemie is tijdens behandeling met 6-mercaptopurine (Purine-thol), tri-ethyleenmelamine (TEM) en vincalucleoblastine (Velbe) waargenomen.

*Gecombineerde behandeling.* Het is waarschijnlijk dat een patiënt die met cytostatica wordt behandeld gelijktijdig andere medicamenten gebruikt. Het is de vraag of deze geneesmiddelen (analgetica, tranquillizers, sedativa, anticoagulantia en andere) het effect van het cytostaticum op welke wijze dan ook kunnen beïnvloeden en nevenwerkingen kunnen bevorderen. Het zal daarom steeds gewenst zijn overleg te plegen wanneer meer dan één arts geneesmiddelen voorschrijft. Bovendien moet de patiënt zelf worden gewaarschuwd dat medicamenten uit de huisapotheek, die zonder voorschrift kunnen worden gekocht, wel eens bijzonder gevaarlijk zouden kunnen zijn. Met nadruk moet er op worden toegezien dat de zieke geen salicylaten gebruikt die trombocytopenie en bloedingen kunnen veroorzaken, en geen analgetica waarna een daling van het aantal leukocyten zou kunnen ontstaan (pyramidonbevattende middelen, fenylbutazon en andere).

Het gebruik van chlooramfenicol dat aanleiding kan zijn tot irreversibele panmyelopathie, meestal met dodelijke afloop, moet ernstig worden ontraden. Er zijn voldoende antibiotica die deze schadelijke nevenwerkingen niet bezitten.

Wanneer patiënten met polycythaemia vera (ziekte van Vaquez-Osler) gelijktijdig met busulfan en, wegens tromboëmbolische complicaties, ook met anticoagulantia worden behandeld, is frequente controle, zowel van het aantal corpusculaire elementen als van het effect van het anticoagulant noodzakelijk.

Tenslotte moet er op worden gewezen dat de gehospitaliseerde zieke geen slaap- en andere tabletten mag hebben (met de bedoeling een „rustige nacht” te verzekeren) indien daarvoor niet uitdrukkelijk toestemming is verkregen. Het insluipende kwaad, dat de specialist voor de „specifieke” indicatie zorgt en de huisarts voor de „niet-specifieke”, leidt tot grote moeilijkheden, tenzij steeds overleg wordt gepleegd, hetgeen in de praktijk nu eenmaal niet altijd mogelijk is.

*Zwangerschap.* Het is denkbaar dat een patiënte haar huisarts zal vragen of zij met de ziekte waaraan zij lijdt zwanger mag worden, zwanger kan worden, wat de eventuele gevolgen voor het kind kunnen zijn, en, indien zij tijdens de zwangerschap dezelfde geneesmiddelen blijft gebruiken, of dit schadelijk kan zijn voor de nakomelingschap. De echtgenoot zal soms de huisarts benaderen met dezelfde vragen, doch wat anders geformuleerd, bovendien wil hij weten of de ziekte van zijn vrouw op het kind „overgaat”. Deze vragen kan hij stellen omdat hij gewoonlijk omtrent de aard van de ziekte en de prognose beter is geïnformeerd. Tenslotte rijst dan nog de vraag of het gebruik van orale contraceptiva („de pil”) toelaatbaar is indien gelijktijdig cytostatica worden gegeven. Deze belangrijke problemen worden waarschijnlijk ook met de behandelende specialist besproken. Het kan daarom nuttig zijn, indien de artsen die verantwoording zullen gaan dragen voor het te geven advies, zich hieromtrent ernstig bezinnen, liefst in overleg.

Wij kunnen uit hoofde van hetgeen de literatuur ons leert, en de persoonlijke ervaring die voor de beantwoording van sommige van deze vragen tekort schiet, enkele suggesties geven. Deze zijn afhankelijk van de aard van de ziekte, de prognose op het ogenblik dat wij voor het probleem worden geplaatst en voorts van de omstandigheid of op dat tijdstip reeds behandeling plaatsvindt die eventueel moet worden gestaakt of vervangen, dan wel of er nog met een behandeling moet worden begonnen.

Als regel geldt dat de zwangere vrouw niet moet worden behandeld met geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij congenitale afwijkingen van het kind kunnen veroorzaken. Dit zal vooral in het eerste trimester het geval zijn. Gelukkig weten wij dat behandeling met cytostatica bij leukemie en niet-leukemische maligne systeemziekten volledige remissies kan veroorzaken, zodat een zwangerschap met goede afloop voor moeder en kind mogelijk is. Bij chronische myeloïde leukemie bijvoorbeeld, een ziekte die bij jonge volwassenen veelvuldiger voorkomt dan op latere leeftijd, is een korte behandeling met busulfan dikwijls in staat een langdurige remissie te veroorzaken. Daardoor is zwangerschap mogelijk geworden zonder dat medicatie in het eerste trimester nodig is. Er is een aantal patiënten beschreven, van wie de zwangerschap normaal verliep en het kind bij de geboorte normaal bleek. Het advies zou dus moeten

zijn alleen dan te behandelen als de verschijnselen dit nodig maken en bij voorkeur niet in het eerste trimester. Behalve van busulfan is ook van 6-mercaptopurine (Purinethol) en TEM bekend, dat zij gedurende de graviditeit zonder schade zijn gegeven.

Wanneer een patiënt tijdens een graviditeit de eerste verschijnselen vertoont van een chronisch verlopende maligne systeemziekte zullen wij in de eerste drie maanden tot behandeling met cytostatica overgaan als daartoe een dringende indicatie bestaat.

Bij acute leukemie ligt het probleem anders. Als deze ziekte zich tijdens een graviditeit openbaart liggen de kansen zowel voor de moeder als voor het kind zeer ongunstig. Indien er geen spontane abortus plaatsvindt zullen wij de zieke tijdens de graviditeit moeten behandelen. In zo'n geval zullen wij dezelfde behandelingswijze volgen als wanneer de patiënte niet zwanger was. Ook van acute leukemie zijn er voorbeelden bekend waarbij de graviditeit op de normale wijze werd beëindigd. Soms stierf de vrouw kort na de bevalling, soms enige maanden later. Leukemische verschijnselen werden bij de neonatus niet gevonden. Wanneer er, bij hoge uitzondering, van congenitale leukemie sprake is, leed de moeder niet aan deze ziekte.

Uit deze summier opmerkingen blijkt dat de behandeling van de zwangere vrouw met een maligne systeemziekte in feite niet veel afwijkt van die van een niet-zwangere patiënte. De prognose is als bij niet-zwangeren en de levensduur wordt niet korter. Uit de literatuur is echter gebleken dat onderbreking van een reeds bestaande zwangerschap gewoonlijk het proces activeert. Met andere woorden, een zwangerschap wordt beter verdragen dan een abortus. De algemeen geldende regel is dan ook dat een maligne systeemziekte nooit een medische indicatie kan zijn tot het beëindigen van de zwangerschap.

De arts heeft in deze materie vaak de uiterst moeilijke taak advies te geven als hem de vraag wordt voorgelegd of de vrouw zwanger mag worden. Persoonlijk geef ik een positief advies. Daarin word ik gesterkt door steeds gunstiger cijfers uit de literatuur. Dikwijls blijkt echter dat de patiënte niet zwanger wordt. Of dit het rechtstreekse effect van het, soms langdurige gebruik van cytostatica is, valt moeilijk te beantwoorden.

Anders ligt het wanneer het echtpaar om deze reden geen zwangerschap wenst en advies vraagt

over het gebruik van orale contraceptiva, tegelijkertijd met dat van cytostatica. Waarschijnlijk is de ervaring nog niet groot genoeg om hierover goed gefundeerde uitspraken te geven. Ik zag een bijna dodelijke bloeding bij een patiënte die wegens de ziekte van Hodgkin met cyclofosfamide werd behandeld, daardoor een abacteriële hemorragische cystitis had gekregen zonder bloedingen, en „de pil” gebruikte. De acute bloeding ontstond na het staken van het contraceptivum. Een half jaar na de genezing, waarvoor zeer veel bloedtransfusies nodig waren terwijl het cyclofosfamide werd gestaakt, werd opnieuw „de pil” gegeven. Nieuwe accidenten hebben zich niet meer voorgedaan. Dit voorbeeld kan steun geven aan mijn opvatting dat combinatie van cyclofosfamide en „de pil” een ernstig risico kan opleveren als er gelijktijdig een beschadiging van de blaaswand is, die niet altijd tot macroscopische hematurie aanleiding hoeft te geven.

*Conclusies.* In het voorafgaande zijn enkele beschouwingen gegeven over de verwickelingen tijdens het gebruik van cytostatica en over problemen waarvoor de huisarts kan worden geplaatst als zijn patiënt door een specialist met deze geneesmiddelen wordt behandeld. De nadruk is daarbij gelegd op de plaats van de huisarts tijdens deze vaak langdurige behandeling. Er wordt gepleit voor een zodanige samenwerking tussen de behandelende artsen, dat de huisarts toch steeds de centrale figuur blijft, die over alle informatie moet beschikken. Dit brengt echter met zich, dat de huisarts op de hoogte moet zijn van de nevenwerkingen die zich misschien kunnen voordoen. Hij kan zich hierover door de specialist laten voorlichten, of de noodzakelijke kennis over deze belangrijke vraagstukken verwerven uit de literatuur, bijvoorbeeld uit samenvattende overzichten, of door, liefst verplicht gestelde, „post-graduate” cursussen te volgen. Op deze wijze zal de huisarts, ook als hij de zieke niet direct behandelt een aanzienlijke en hopelijk gewaardeerde indirecte bijdrage kunnen leveren bij de vaak zo moeilijke behandeling van patiënten met maligne systeemziekten.

Ariens, A. J. (1959) Ned. T. Geneesk. 103, 1919.

Dameshek, W. en F. Gunz Leukemia. Grune en Stratton, New York 1964.

Vries S. I. de, in: M. Frenkel e.a. Chemotherapie van maligne gezwellen. Uitg. Stafleu Leiden, 1965.