

# Wat dient de huisarts van cytostatica te weten?

PROF. DR. F. J. CLETON

Op 15 en 16 december 1983 werd door de Boerhaave Commissie te Leiden de cursus *Vorderingen en praktijk* gehouden. De volgende bijdrage is ontleend aan de voordracht die Prof. dr. F. J. Cleton, verbonden aan de afdeling Klinische Oncologie van het Academisch Ziekenhuis van de Rijksuniversiteit te Leiden, bij deze gelegenheid hield.

## Inleiding

De titel van deze voordracht is een vraag, die ik stapsgewijs zal proberen te beantwoorden. De eerste stap is het schatten van de frequentie van kanker in een gemiddelde praktijk en van de soorten tumoren die te verwachten zijn. Daarna kunnen we bekijken hoeveel van deze patiënten in aanmerking komen voor chemotherapie en op welke indicatie. Vervolgens de praktische gang van zaken in de moderne chemotherapie, de cytostatica, de combinaties, poliklinische en klinische behandeling en het bepalen van het effect en van de toxiciteit. Tenslotte zal het moeilijke probleem van het overleg tussen specialist en huisarts aan de orde moeten komen.

## Frequentie

Als we de gemiddelde incidentie van kanker in Nederland schatten op 250 gevallen per jaar per 100.000 inwoners, dan zullen in een praktijk van 2000 mensen vier tot zes nieuwe kankerpatiënten per jaar worden gezien. Dit is uiteraard sterk afhankelijk van de leeftijdsopbouw van de bevolking, omdat de meeste kanker in de laatste twintig levensjaren voorkomt.

Van de honderden vormen van kanker weten we dat 80 procent bestaat uit kanker van bronchus, prostaat, maag-darm, vrouwelijk genitaal en mamma. De overige 20 procent omvat vooral de hematologische maligniteiten, blaaskanker, sarcomen, huidtumoren en kindertumoren.

De huisarts zal per jaar dus vier „gewone” en een „bijzondere” vorm van kanker kunnen verwachten.

## Chemotherapie

Hoeveel van deze patiënten zullen in aanmerking komen voor chemotherapie?

Ongeveer 40 procent van de patiënten zal een lokaal beperkte tumor hebben, die met chirurgie en/of radiotherapie kan worden genezen. Van de overige zal ongeveer de helft niet in aanmerking komen voor chemotherapie door contra-indicaties of omdat de tumor niet gevoelig is. Dit betekent dus dat maar een of twee patiënten chemotherapie zullen krijgen.

Bij het stellen van de indicatie voor chemotherapie zal de oncoloog een aantal overwegingen hebben. Het belangrijkste punt hierbij is, of de patiënt curatief of alleen palliatief kan worden behandeld. Dit hangt af van de uitgebreidheid van het tumorproces, de metastasering en de mogelijkheden voor chirurgische, radiologische of cytostatische therapie.

Chemotherapie zal slechts bij een beperkt aantal vormen van kanker een curatief effect hebben; meestal wordt palliatie beoogd. Bij curatieve chemotherapie, vooral bij jonge patiënten, zal een zekere toxiciteit van de behandeling moeten worden geaccepteerd. Bij palliatie overwegen de argumenten betreffende de tolerantie van de patiënt, de leeftijd, de conditie en de levensverwachting.

## Huidige mogelijkheden

In verband hiermee is het belangrijk dat de huidige mogelijkheden van chemotherapie bekend zijn (*tabellen 1 en 2*); de ontwikkeling in de chemotherapie gaat zo snel, dat nieuwe effectieve middelen

**Tabel 1.** Vormen van kanker waarbij chemotherapie wordt toegepast.

### *Volwassenen*

Choriocarcinoom bij de vrouw  
Ziekte van Hodgkin  
Histiocytair vorm van non-Hodgkin lymfoom  
Teratoom van de testis  
Acute leukemie (sporadisch curatief effect)

### *Kinderen*

Acute lymfoblasten leukemie  
Nefroblastoom (Wilm's)  
Burkitt lymfoom  
Rhabdomyosarcoom  
Ewing sarcoom

**Tabel 2.** Maligne tumoren en chemotherapie.

### *Levensverwachting verbeterd*

Ovariumcarcinoom  
Acute leukemie  
Maligne lymfomen  
Mammacarcinoom  
Ziekte van Kahler  
Maligne insulinoom

### *Ongevoelig voor cytostatica*

Hypernefroom  
Oesophaguscarcinoom  
Schildkliercarcinoom  
Plaveiselcelcarcinoom bronchus  
Grootcellig anaplastisch carcinoom bronchus  
Pancreascarcinoom

ter beschikking komen. Zo is de laatste jaren gebleken dat het cervixcarcinoom en het blaascarcinoom gevoelig zijn voor een aantal van de nieuwe cytostatica.

In de praktijk zal bij een curatief bedoelde behandeling worden gekozen voor een combinatie van cytostatica, in een zo hoog mogelijke dosering. Een dergelijke behandeling betekent een aantal intensieve, meest klinisch toegepaste, kuren in een periode van 6-12 maanden. De belangrijkste redenen voor het kiezen van een combinatie zijn: het vermijden van resistentie en de mogelijkheid van een betrekkelijk hoge dosering. Het blijkt dat onderhoudsbehandeling in een lage dosering voor de meeste tumoren niet effectief is.

Het resultaat wordt gemeten in termen van complete remissie, partiële remissie, groeiïstand van de tumor en progressie. Alleen bij complete remissie

**Tabel 3.** Voornaamste bijwerkingen en late effecten van cytostatica.

#### *Bijwerkingen*

Beenmergbeschadigingen

– infectie

– bloedingen

Slijmvliesbeschadigingen

– misselijkheid, braken

– cystitis

– diarree

– ulceraties

– conjunctivitis

Alopecia (vooral bij anthracyclines, vincristine en endoxan)

Myocardbeschadiging (anthracyclines)

Nierbeschadiging (cisplatinum, methotrexaat)

Huidaandoeningen (Bleomycine)

#### *Late effecten*

Beenmergaplasie

Longfibrose (bleomycine, myleran)

Levercirrose (methotrexaat)

Teratogene effecten

Secundaire tumoren, leukemie

kan een verlenging van het leven worden verwacht; hetzelfde geldt in mindere mate voor een goed palliatief effect. De laatste jaren proberen we de behandeling zoveel mogelijk poliklinisch of via dagbehandeling te geven. Dit kan vooral bij de schema's waarin een intraveneuze behandeling van slechts enkele uren is gepland. Een cytostatische behandeling die enkele dagen duurt, en waarbij een extra hydratatie nodig is voor het beschermen van de nieren – zoals bij de platinaderivaten – gebeurt meestal klinisch.

Uiteraard houden we ook rekening met de conditie van de patiënt bij deze keuze. Veel van de moderne schema's zijn gecompliceerd en vergen tijdens de behandeling een intensieve controle. Intraveneuze behandeling gaat meestal via een infusiepomp. De vochtbalans, de nierklaring, de elektrolyten en de bacteriële flora moeten nauwkeurig worden gecontroleerd. Het toedienen van voldoende calorieën geeft vaak grote problemen.

Een klinische opname vergt een goede planning, zowel voor de diagnostiek (foto's chemie, bloedbeeld, kweken) en de therapie, als voor de consulten van medebehandelende specialisten (chirurg, gynaecoloog, KNO-arts, orthopeed, neuroloog, radiotherapeut). Omdat bijna alle patiënten erg opzien tegen het verblijf in het ziekenhuis, moeten we zo efficiënt mogelijk werken.

## Middelen en bijwerkingen

Het is niet mogelijk om in deze voordracht alle middelen en hun bijwerkingen te behandelen (tabel 3). We moeten onderscheid maken in de zeer acute toxiciteit – zoals braken en koorts – die al tijdens de kuur ontstaat en kort daarna verdwijnt, en de meer chronische toxiciteit. Deze ontstaat in de eerste weken na de kuur en betreft vooral moeheid, haaruitval, slijmvlieslaesies en een verhoogd risico op infectie. Deze vorm van toxiciteit zal in het algemeen pas na ontslag uit het ziekenhuis manifest worden.

De verschijnselen zijn afhankelijk van het type cytostaticum en de dosering ervan. In het algemeen moeten koorts en andere tekenen van infectie bij de patiënten met ernstige stoornissen in de immunologische afweer, altijd een reden zijn om te overleggen met de klinisch specialist. Infecties bij granulocytose of andere stoornissen in de cellulaire immuniteit kunnen foudroyant verlopen. Virusinfecties zijn vooral bij kinderen onder chemotherapie een zeer ernstige complicatie. Bovendien hebben de meeste patiënten veel contact gehad met de typische ziekenhuisflora, zodat infectie met resistente bacteriën waarschijnlijk is.

De patiënten met een ernstig gestoorde immunologische afweer krijgen vaak infecties met ongewone virussen, bacteriën en schimmels. Een bekend voorbeeld hiervan is infectie met pneumocystis carinii, een veroorzaker van dubbelzijdige pneumonie, die bijzonder moeilijk is vast te stellen en te behandelen. Bij volwassenen kan een herpes zoster, gegeneraliseerd als waterpokken, een ernstige complicatie zijn. Tijdige behandeling met acyclovir is hierbij van belang. Bij sommige patiënten ontstaat door de chemotherapie een tijdelijke nierfunctiestoornis. In dat geval moet men voorzichtig zijn met het toedienen van bepaalde antibiotica (aminoglycosiden). Langdurige misselijkheid en braken na chemotherapie kunnen, behalve door de cytostatica, ook door uremie of door tumorhypercalciëmie worden veroorzaakt.

### Rol van de huisarts

Het voorafgaande kan men beschouwen als een reeks argumenten voor een zeer nauwgezet overleg tussen de klinisch oncoloog en de huisarts. Bij de snelle veranderingen in de chemotherapie en de steeds toenemende gecompliceerd-

heid van multidisciplinaire behandelingen, is het voor de huisarts vrijwel onmogelijk om precies op de hoogte te zijn van de conditie van zijn patiënt na ontslag uit het ziekenhuis. Daarom moet er een goede instructie zijn voor mogelijk telefonisch contact met de afdeling van de behandelend specialist, zowel overdag als 's nachts. Veranderingen in de behandeling en nieuwe diagnostische bevindingen moeten aanleiding zijn voor hernieuwd overleg met de huisarts. Hetzelfde geldt voor de pijnbestrijding en de terminale zorg van de patiënt. De laatste jaren lijkt de functie van de huisarts bij de behandeling van kankerpatiënten steeds verder te worden teruggedrongen. Veel met chemotherapie behandelde patiënten zijn zich zo bewust van de mogelijke complicaties ten gevolge van de behandeling, dat zij direct contact zoeken met de specialist. Dit leidt er vaak toe dat het contact met de huisarts tijdens de chemotherapieperiode gering wordt. Dit heeft grote nadelen voor de patiënt, die zowel na een curatieve behandeling als bij palliatieve chemotherapie, de controle van de huisarts nodig heeft.

Nu steeds meer patiënten genezen, moet grote aandacht worden besteed aan alle mogelijke gevolgen van de ingrijpende behandeling. Het is te verwachten dat de immunologische afweer nog jaren gestoord zal zijn, terwijl de kans op secundaire tumoren enkele jaren na de behandeling zal toenemen. Bovendien zijn de jonge patiënten vaak in problemen met hun opleiding of hun baan. Van de huisarts is daarom een actieve rol in de zorg en de nazorg van de kankerpatiënt vereist. Dit kan alleen gebeuren door voldoende medewerking van de klinisch oncoloog.

In het kader van de organisatie van de Integrale Kankercentra zijn in de meeste ziekenhuizen klinisch-oncologische besprekingen georganiseerd, waar de mogelijkheid van overleg met de huisarts kan worden benut. In de praktijk blijkt het voor de meeste huisartsen moeilijk te zijn hiervoor tijd vrij te maken, terwijl niet alle ziekenhuizen voor deze vorm van overleg met de eerste lijn geporteerd zijn. Voorlopig lijkt een verbetering van de schriftelijke informatie over de patiënt aan de huisarts de grootste prioriteit te hebben. Een meer zinvolle discussie over de optimale zorg voor de patiënt moet in de volgende jaren worden ontwikkeld, waarbij men dient te bedenken dat voor een goede palliatieve behandeling van kankerpatiënten veel geduld en tijd nodig zijn.