

Revisie richtlijn Gliomen: een overzicht van de belangrijkste wijzigingen

Revised guideline Glioma: an overview of the most important changes

drs. H.L. van der Weide¹, dr. T. Seute², S. Bossmann³, dr. J.E.C. Bromberg⁴, dr. F.Y.F.L. De Vos⁵, drs. G.H. Schrier⁶, dr. M. Smits⁷ en dr. P.C. de Witt Hamer⁸, namens de multidisciplinaire richtlijnwerkgroep

Samenvatting

Op 15 april 2015 is de gereviseerde multidisciplinaire richtlijn gliomen geautoriseerd. In dit artikel worden de belangrijkste wijzigingen ten opzichte van de vorige versie van de richtlijn besproken.

(*Ned Tijdschr Oncol* 2015;12:232-4)

Summary

On April 15, 2015, the revised multidisciplinary guideline glioma was authorized. In this report, the most important changes compared with the last version of the guideline are discussed.

Inleiding

Op initiatief van de Landelijke Werkgroep Neuro-Oncologie (LWNO) is de bestaande richtlijn Gliomen uit 2007 gereviseerd. Een landelijke richtlijnwerkgroep met vertegenwoordiging vanuit verschillende (para) medische disciplines en de patiëntenvereniging is in 2013 opgericht. De revisie is uitgevoerd volgens een nieuwe methodiek waarbij klinische vraagstukken centraal stonden, die werden geformuleerd uit knelpunten. De belangrijkste knelpunten zijn voorafgaand aan de revisie door middel van een enquête bij professionals en patiënten geïnventariseerd. Drie knelpunten werden geselecteerd voor een 'evidence-based' uitwerking met ondersteuning van een methodologisch expert: het beleid bij verdenking op een laaggradig glioom, de radiologische follow-up en de nazorg rondom glioompatiënten. De overige knelpunten zijn 'consensus-based' uitgewerkt door de werkgroepleden met gebruik van de bestaande relevante literatuur. Integraal Kankercentrum Nederland zorgde voor begeleiding en secretariële ondersteuning. De revisie is mogelijk ge-

maakt met financiële ondersteuning van de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten.

Tijdens het proces van revisie heeft de werkgroep intensief met elkaar samengewerkt. Ondanks het gebrek aan bewijs voor duidelijke aanbevelingen rond sommige vraagstukken, is het gelukt om tot een zeer volledige en helder geformuleerde richtlijn te komen. Op 15 april 2015 is versie 3.0 van de richtlijn Gliomen definitief gepubliceerd, na autorisatie door alle betrokken wetenschappelijke verenigingen.¹

Belangrijkste wijzigingen

In de gereviseerde richtlijn worden aanbevelingen gedaan naar aanleiding van klinische uitgangsvragen. Achtereenvolgens wordt aandacht besteed aan de diagnose, behandeling, ondersteunende zorg en follow-up van patiënten. Door de gehele richtlijn wordt het belang van multidisciplinair overleg rondom alle beleidsbeslissingen onderstreept. Aan de behandeling van ouderen met een glioblastoom en patiënten met gliomatosis cerebri zijn nieuwe hoofdstukken gewijd.

¹radiotherapeut, Universitair Medisch Centrum Groningen, ²neuroloog, Universitair Medisch Centrum Utrecht, ³verpleegkundig specialist, Radboudumc, ⁴neuroloog, Erasmus MC-Kanker Instituut en Hersentumorcenrum, ⁵medisch oncoloog, Universitair Medisch Centrum Utrecht, ⁶adviseur richtlijnen, IKNL, ⁷radioloog, Erasmus MC, ⁸neurochirurg, VU medisch centrum. Correspondentie graag richten aan mw. drs. H.L. van der Weide, radiotherapeut, afdeling Radiotherapie, Universitair Medisch Centrum Groningen, Postbus 30.001, 9700 RB Groningen, tel.: 050 361 93 82, e-mail-adres: h.l.van.der.weide@umcg.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS).

Trefwoorden: behandeling, gliomen, moleculaire diagnostiek, nazorg, richtlijn

Keywords: aftercare, glioma, guideline, molecular markers, treatment

Tabel 1. Het belang van moleculaire markers bij gliomen.

	Diagnostisch	Prognostisch	Predictief	Therapeutische aanbeveling
1p/19q-deletie	Ondersteunt de diagnose van een oligodendrogliale tumor	Sterk prognostisch in anaplastische gliomen, minder uitgesproken in laaggradige gliomen	Predictief voor respons van anaplastische gliomen op PCV chemotherapie, voor temozolomide is dit niet bekend	Anaplastische gliomen
MGMT-methylering	Nee	Prognostisch gunstig in hooggradige gliomen	Predictief voor respons van glioblastomen op temozolomide	Ouderen met glioblastoom
IDH-mutatie	Differentiatie met reactieve gliose en specifieke gliale tumoren	Prognostisch gunstig, met name in hooggradige gliomen	Onbekend	Geen

Vooruitlopend op de nieuwe WHO-classificering van gliomen, is er een belangrijke uitbreiding betreffende de moleculaire diagnostiek. Van verschillende moleculaire markers is er toenemende kennis rondom de diagnostische, prognostische en predictieve waarde. De belangrijkste markers voor de klinische praktijk, 1p/19q-deletie, MGMT-methylering en IDH-mutaties, worden besproken. Voor verschillende patiëntengroepen zijn er gedifferentieerde aanbevelingen gebaseerd op moleculaire diagnostiek. Bij het anaplastisch glioom is de 1p/19q-status en bij oudere patiënten met een glioblastoom is de MGMT-methyleringsstatus beleidsbepalend (zie Tabel 1).

Gezien het vaak geprotraheerde ziektebeloop en risico op schade ten gevolge van de behandeling, zijn beleidsbeslissingen rondom patiënten met een laaggradig glioom hoogcomplex. Een belangrijk dilemma bij een patiënt met een verdenking op een laaggradig glioom is de overweging tussen een 'watchful waiting'-beleid, een biopsie of een resectie. Dit knelpunt is 'evidence-based' uitgewerkt. Een uiteenzetting van voor- en nadelen per strategie wordt beschreven.

Met betrekking tot het niet-chirurgische beleid is voor patiënten jonger dan 40 jaar met een goede resectie een 'watchful waiting'-beleid de aanbeveling. Voor overige patiënten is echter de aanbeveling een combinatie van radiotherapie en chemotherapie (6 kuren PCV) te overwegen. Deze aanbeveling is gebaseerd op nog niet volledig gepubliceerde gegevens van een gerandomiseerde Amerikaanse studie. Het is ongebruikelijk om aanbevelingen in een richtlijn te baseren op onvolledig gepubliceerde gegevens. Gezien het resultaat van de studie, met een overlevingswinst van mediaan 5,5 jaar voor de combinatiebehandeling tegenover radiotherapie alleen, is door de werkgroep besloten deze gegevens, weliswaar voorzichtig geformuleerd, wel mee te

nemen in de aanbevelingen. De (inter)nationale discussie over verdere interpretatie van deze resultaten en vertaling naar de huidige praktijk is nog niet afgerond.²

De follow-up van glioompatiënten wordt bemoeilijkt, omdat gegeven therapie op korte en lange termijn het radiologische beeld kan beïnvloeden. Het veel voorkomende dilemma van een groeiende laesie waarbij er differentiaaldiagnostisch wordt gedacht aan tumorprogressie of therapie-effect, is 'evidence-based' benaderd. Gezien het ontbreken van diagnostiek met hoge specificiteit is er geen duidelijke aanbeveling voor de klinische praktijk te geven. Desondanks is het nuttig dat de beschikbare gegevens systematisch uiteengezet zijn.

Er is uitgebreid aandacht voor begeleiding en revalidatie van patiënten met een glioom. Het belang van nazorg wordt door de werkgroep onderstreept door juist ook dit knelpunt te selecteren voor 'evidence-based' benadering. Glioompatiënten worden geconfronteerd met veranderingen in cognitie, stemming en persoonlijkheid. Deze problematiek maakt, in vergelijking met andere kankerpatiënten, de zorg rondom een glioompatiënt extra ingewikkeld. In de richtlijn worden duidelijke aanbevelingen voor de praktijk gegeven. De verpleegkundig specialist kan een belangrijke rol vervullen in de signalering van problematiek en voorlichting, en begeleiding voor patiënt en familie. Verwijzing naar een revalidatiearts, psycholoog of klinisch neuropsycholoog kan zinvol zijn.

Tot slot

Om naleving van de richtlijn te stimuleren en behandelars te ondersteunen is er een samenvattingskaartje gemaakt met de hoofdpunten van de richtlijn. Het plan is op korte termijn een 'option grid' te ontwerpen ter ondersteuning van de behandelstrategiekeuze bij het laaggradig glioom en 'shared-decision making'

te faciliteren. Ten slotte zijn er in verschillende regio's symposia georganiseerd waarin de inhoud van de richtlijn is gepresenteerd.

Conclusie

De compleet herziene richtlijn Gliomen bevat aanbevelingen die aansluiten op de huidige praktijk en die gericht zijn op verdere verbetering van de kwaliteit van zorg en kwaliteit van leven van patiënten met een glioom.

Referenties

1. De richtlijn Gliomen versie 3.0 is te vinden op <http://oncoline.nl/gliomen>. In iedere module zijn links opgenomen naar de gebruikte literatuur.
2. Van den Bent MJ. Practice changing mature results of RTOG study 9802: another positive PCV trial makes adjuvant chemotherapy part of standard of care in low-grade glioma. *Neuro-Oncology* 2014;16(12):1570-4.

Ontvangen 3 augustus 2015, geaccepteerd 4 augustus 2015.

Samenstelling richtlijnwerkgroep

Voorzitter: mw. dr. T. Seute (neuroloog, UMCU, Utrecht)

Werkgroep: mw. drs. M.A.B. Bakker-van der Jagt (radiotherapeut, RIF, Leeuwarden), mw. S. Bossmann (verpleegkundig specialist, Radboudumc, Nijmegen), mw. dr. J.E.C. Bromberg (neuroloog, Erasmus MC-Kanker Instituut en Hersentumorcentrum, Rotterdam), mw. dr. A.M.E. Bruynzeel (radiotherapeut, VUmc, Amsterdam), dhr. dr. W.F.A. den Dunnen (patholoog, UMCG, Groningen), mw. drs. Fleischeuer (patholoog, St. Elisabeth Ziekenhuis, Tilburg), mw. E. Gortmaker (verpleegkundig specialist, MCH, Den Haag), dhr. prof. dr. J. Hendrikse (radioloog, UMCU, Utrecht), dhr. dr. M. Klein (neuropsycholoog, VUmc, Amsterdam), mw. drs. J.H.F. Leemhuis (namens Leven met kanker beweging), dhr. J. Moonen (namens Leven met kanker beweging), mw. drs. S. Polman (neuroloog, Isala, Zwolle), mw. dr. M. Smits (radioloog, Erasmus MC, Rotterdam), dhr. dr. A.J.P.E. Vincent (neurochirurg, Erasmus MC, Rotterdam), dhr. dr. F.Y.F.L. de Vos (medisch oncoloog, UMCU, Utrecht), mw. dr. A.M.E. Walenkamp (medisch oncoloog, UMCG, Groningen), mw. drs. H.L. van der Weide (radiotherapeut, UMCG, Groningen), dhr. dr. P.C. de Witt Hamer (neurochirurg, VUmc, Amsterdam).

Ondersteuning: Mw. T.T.M. Bleumink-Holkenberg (secretaresse IKNL), Mw. G.H. Schrier, MSc (adviseur richtlijnen IKNL, procesbegeleider).



Referenties: 1. Zelboraf Summary of Product Characteristics, februari 2014 2. Mc Arthur et al. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAFV600E and BRAFV600K mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. *The Lancet Oncology* 2014; doi:10.1016/S1470-2045(14)70012-9 3. Larkin et al. Vemurafenib in patients with BRAFV600 mutated metastatic melanoma: an open-label, multicentre, safety study. *The Lancet Oncology* 2014; doi:10.1016/S1470-2045(14)70051-8

Verkorte samenvatting van de productkenmerken van Zelboraf®

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. **Samenstelling:** elke filmomhulde tablet Zelboraf bevat 240 mg vemurafenib (als een gecombineerde neerslag van vemurafenib en hypromelloseacetatsuccinaat). **Indicatie:** Vemurafenib is geïndiceerd als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met een inoperabel of gemetastaseerd melanoom dat positief is voor de BRAF V600-mutatie. **Contra-indicaties:** overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de hulpstoffen. **Dosering en wijze van toediening:** de aanbevolen dosering van vemurafenib is 960 mg (4 tabletten van 240 mg) tweemaal daags (gelijk aan een totale dagelijkse dosis van 1.920 mg). Vemurafenib mag zowel met als zonder voedsel worden ingenomen, maar consequente inname van beide dagelijkse doses op een lege maag moet worden vermeden. De behandeling met vemurafenib dient geïnitieerd te worden door en onder toezicht plaats te vinden van een bevoegd arts met ervaring met het gebruik van oncologische geneesmiddelen. Behandeling met vemurafenib moet voortgezet worden tot progressie van de ziekte of tot het optreden van onacceptabele toxiciteit. **Waarschuwingen:** alvorens vemurafenib te gebruiken, moeten patiënten een bevestiging hebben dat de tumor positief is voor de BRAF V600-mutatie, door middel van een gevalideerde test. Bij patiënten bij wie zich een ernstige overgevoeligheidsreactie of ernstige dermatologische reactie ontwikkelt, moet de behandeling met vemurafenib gestaakt worden. Behandeling met vemurafenib wordt niet aanbevolen bij patiënten met niet-corrigeerbare elektrolytenafwijkingen (inclusief magnesium), lang QT-syndroom, of bij patiënten die geneesmiddelen gebruiken waarvan bekend is dat zij het QT-interval verlengen. Elektrocardiogram (ECG) en elektrolyten (inclusief magnesium) moeten bij alle patiënten gecontroleerd worden voorafgaand aan de behandeling met vemurafenib, één maand na aanvang van de behandeling en na een doseringsaanpassing. Vervolgcontroles worden aanbevolen, vooral bij patiënten met een matig tot ernstig verminderde leverfunctie. Patiënten dienen routinematig gecontroleerd te worden op oogandoeningen. Het wordt aanbevolen om alle patiënten voorafgaand aan de start van de behandeling een dermatologisch onderzoek te laten ondergaan en om de patiënten tijdens de behandeling routinematig te controleren. Alle verdachte huidlaesies dienen weggehaald te worden, dermatopathologisch onderzocht en behandeld te worden volgens de lokale standaardwerkwijze. De voorschrijver dient de patiënt maandelijks te onderzoeken op cutaan plaveiselcelcarcinoom gedurende de behandeling en tot zes maanden daarna. Patiënten dienen een hoofd- en hals-/nekonderzoek te ondergaan, bestaande uit ten minste een visuele inspectie van het mondslijmvlies en een lymfeklierpalpatie voorafgaand aan de start van de behandeling en elke 3 maanden tijdens de behandeling. Daarnaast dienen patiënten een CT-scan van de thorax te ondergaan voorafgaand aan de behandeling en elke 6 maanden tijdens de behandeling. Het wordt aanbevolen om voorafgaand aan de behandeling, na afloop van de behandeling en bij klinisch indicatie, een anaal onderzoek en een bekkenonderzoek (bij vrouwen) te verrichten.

Controle op niet-cutaan plaveiselcelcarcinoom dient voortgezet te worden tot 6 maanden na het staken van de behandeling met vemurafenib of tot de start van een andere antikankerbehandeling. Alle patiënten moeten geadviseerd worden om blootstelling aan de zon te vermijden tijdens het gebruik van vemurafenib. Tijdens het gebruik van het geneesmiddel moeten patiënten geadviseerd worden om beschermende kleding te dragen en een breedspectrum Ultraviolet A/Ultraviolet B zonnebrandcrème en lippenbalsem (Factor ≥ 30) te gebruiken wanneer zij buiten zijn als bescherming tegen zonnebrand. Leverenzymen (transaminasen en alkalische fosfatase) en bilirubine moeten gecontroleerd worden voor de start van de behandeling en maandelijks tijdens de behandeling, of indien klinisch geïndiceerd. Vemurafenib dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie en deze patiënten moeten nauwlettend gecontroleerd worden. De gelijktijdige toediening van ipilimumab en vemurafenib wordt niet aanbevolen. Vemurafenib kan de plasmablootstelling verhogen van geneesmiddelen die voornamelijk gemetaboliseerd worden door CYP1A2 en de plasmablootstelling verlagen van geneesmiddelen die voornamelijk gemetaboliseerd worden door CYP3A4, inclusief orale anticonceptiva. Voor geneesmiddelen die voornamelijk gemetaboliseerd worden via CYP1A2 of CYP3A4 dient een doseringsaanpassing overwogen te worden op grond van hun therapeutische vensters, voordat zij in combinatie met vemurafenib gebruikt worden. Het is mogelijk dat de farmacokinetiek van vemurafenib beïnvloed kan worden door geneesmiddelen die P-gp remmen of beïnvloeden (bijv. verapamil, claritromycine, ciclosporine, ritonavir, kinidine, dronedarone, amiodaron, itraconazol, ranolazine). Gelijktijdige toediening van sterke inductoren van P-gp, glucuronidatie, CYP3A4 (bijv. rifampicine, rifabutine, carbamazepine, fenytoïne of sint-janskruid [hypericine]) dient zo mogelijk vermeden te worden. Vemurafenib remt CYP2C8 *in vitro*. De relevantie van deze bevinding in vivo is onbekend, maar een risico op een klinisch relevant effect op gelijktijdig toegediende CYP2C8 substraten kan niet worden uitgesloten. Vemurafenib remt de effluxtransporters P-gp en BCRP *in vitro*. De klinische relevantie is niet bekend maar het kan niet worden uitgesloten dat vemurafenib de blootstelling verhoogt van andere geneesmiddelen die door P-gp of BCRP worden getransporteerd. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en gedurende minimaal 6 maanden na de behandeling. **Bijwerkingen:** zeer vaak voorkomende bijwerkingen zijn: cutaan plaveiselcelcarcinoom, keratosis sebhorhoica, papilloom van de huid, verminderde eetlust, hoofdpijn, dysgeusie, hoest, diarree, braken, misselijkheid, obstipatie, lichtgevoeligheidsreactie, actinische keratose, uitslag, maculopapulaire uitslag, papulaire uitslag, pruritus, hyperkeratose, erytheem, alopecia, droge huid, zonnebrand, spier- en gewrichtspijn, pijn in de extremiteiten, skeletspierpijn, rugpijn, vermoeidheid, koorts, perifeer oedeem, asthenie en een toename GGT. Vaak voorkomende bijwerkingen zijn: folliculitis, basaalcelcarcinoom, nieuw primair melanoom, paralyse 7e hersenzenuw, duizeligheid, uveïtis, palmoplantair erythrodysesthesiesyndroom, panniculitis (inclusief erythema nodosum), keratosis pilaris, artritis, toename ALAT, toename alkalische fosfatase, toename bilirubine, gewichtsverlies en QT-verlenging. Andere bijwerkingen zijn ernstige overgevoeligheids- of dermatologische reacties, waaronder anafylaxie en zeldzame gevallen van Stevens-johnsonsyndroom, toxische epidermale necrolyse of toxicodermie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS-syndroom). **Afleverstatus:** U.R. Datum: 2/2014 (v5). Bezoek onze website www.roche.nl voor de uitgebreide en meest recente productinformatie. Neem voor medische informatie en/of melden van bijwerkingen contact op met Roche Nederland B.V., Postbus 44, 3440 AA Woerden, 0348 438171. Voor Roche Oncology services zie www.rocheoncology.nl.