

Behandeling van gliomen met bevacizumab

Treatment of gliomas with bevacizumab

dr. T.J. Snijders¹, dr. F.Y. de Vos² en prof. dr. M.J. van den Bent³

Samenvatting

Glioblastomen en andere hooggradige gliomen zijn progressieve, niet-curabele primaire hersentumoren. Met de beschikbare behandelingen voor het glioblastoom bedraagt de mediane overleving minder dan 1,5 jaar. Gezien de sterke neovascularisatie van deze tumoren, vooral glioblastomen, is angiogeneseremming theoretisch een aantrekkelijke behandelmogelijkheid. Met name bevacizumab is voor deze indicatie bestudeerd. In vroege, ongecontroleerde, klinische onderzoeken naar het effect van bevacizumab bij recidief glioblastomen werden hoge responspercentages en progressievrije overleving gezien, wat tot versnelde registratie in de Verenigde Staten heeft geleid. Het effect van bevacizumab op de totale overleving was echter minder duidelijk. Bovendien blijkt dat toediening van bevacizumab vaak tot afname van de contrast-aankleurende lesies op MRI leidt, maar dat dit niet altijd berust op een werkelijke tumorreductie ('pseudorespons').

Recentelijk zijn de eerste goed gecontroleerde gerandomiseerde onderzoeken verricht. Toevoeging van bevacizumab aan de eerstelijnsbehandeling van glioblastomen (temozolomide-chemoradiatie) resulteert niet in

een verbetering van de totale overleving. Bij de behandeling van het recidief glioblastoom heeft de Nederlandse fase 2-BELOB-studie aanwijzingen opgeleverd dat de combinatie van bevacizumab met het chemotherapeutikum lomustine wel resulteert in een betere totale overleving dan elk van beide middelen apart. Omdat de BELOB-studie niet was ontworpen om het effect van de verschillende behandelgroepen formeel te vergelijken, wordt de meerwaarde van gecombineerde lomustine/bevacizumab boven lomustine alleen momenteel onderzocht in een lopende gerandomiseerde fase 3-studie (EORTC26101). Ander lopend onderzoek is gericht op de meerwaarde van bevacizumab bij hooggradige recidieven van graad 2-3-gliomen. Uit deze onderzoeken zal blijken of de goede initiële resultaten van bevacizumab worden bevestigd en of de resultaten opwegen tegen de hoge kosten van dit medicijn. Verder onderzoek richt zich daarnaast op het vinden van voorspellende biomarkers voor respons, de optimale methode van responseevaluatie tijdens behandeling en, mogelijk, andere vormen van angiogeneseremming.

(Ned Tijdschr Oncol 2014;11:306-13)

Summary

Glioblastomas and other high-grade gliomas are progressive, incurable primary brain tumors. With available treatments for glioblastoma, median survival is less than 1.5 years. Theoretically, antiangiogenic treatment is an attractive recent therapeutic option, given the profound neovascularization in these tumors. To date, most research on antiangiogenic agents involved bevacizumab. Early, uncontrolled, clinical trials into the efficacy of bevacizumab for the treatment of recurrent glioblastoma

reported high response rates and long progression-free survival, leading to accelerated approval in the United States. However, the effect of bevacizumab on overall survival was less clear. Although bevacizumab often induces a regression of contrast-enhancing lesions on MRI, this is not always based on actual reduction of tumor growth ('pseudo-response').

Recently, the first adequately controlled randomized studies were published. Addition of bevacizumab to first-

¹neuroloog, Brain Center Rudolf Magnus, afdeling Neurologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht, ²oncoloog, afdeling Medische Oncologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht, ³neuroloog, Hersentumorcentrum, Erasmus MC. Correspondentie graag richten aan dhr. dr. T.J. Snijders, neuroloog, afdeling Neurologie, Brain Center Rudolf Magnus, huispostnummer G03.232, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Postbus 85500, 3508 GA Utrecht, tel.: 088 755 79 77, e-mailadres: t.j.snijders@umcutrecht.nl

Belangenconflict: TJS: geen. FYdV: geen. MJvdB: Roche (consultancy, research-ondersteuning). Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: angiogeneseremming, bevacizumab, glioblastoma multiforme, glioom, neuro-oncologie

Keywords: antiangiogenic therapy, bevacizumab, glioblastoma multiforme, glioma, neuro-oncology

line treatment of glioblastoma (temozolomide-chemoradiation) does not result in improved overall survival. For recurrent glioblastoma, results from the Dutch phase-II BELOB-trial suggest that the combination of bevacizumab with lomustine chemotherapy results in longer overall survival than both single agents. Since the BELOB-trial was not designed to formally compare the effect of the different treatment arms, the added value of combined bevacizumab/lomustine over single-agent lomustine is the subject of an ongoing randomized phase-III-trial

(EORTC26101). Other current research aims to test the efficacy of bevacizumab for high-grade recurrences of grade 2-3 gliomas. The results of these studies will clarify whether the initial high hopes for bevacizumab will eventually lead to clinical benefit, and whether these benefits outweigh the drug's high costs. Other topics of research include the identification of predictive biomarkers for response, the best method to evaluate response during treatment, and, possibly, other forms of antiangiogenic therapy.

Inleiding

Het glioblastoom (glioblastoma multiforme WHO-graad 4; GBM) is de meest voorkomende maligne primaire hersentumor bij volwassenen. Het GBM is de meest agressieve van de diffuse gliomen, een groep progressieve en ongeneeslijke tumoren waartoe ook de diffuse laaggradige gliomen (WHO-graad 2) en de anaplastische gliomen (WHO-graad 3) behoren. Gliomen worden ook ingedeeld in laaggradige (graad 1-2) en hooggradige gliomen (HGG; graad 3-4).

Het GBM is een moeilijk behandelbare maligniteit met een slechte prognose en daarnaast veel impact op het neurocognitief functioneren en de kwaliteit van leven van patiënten. De belangrijkste symptomen zijn neurologische uitval, cognitieve stoornissen, epilepsie, hoofdpijn, misselijkheid en vermoeidheid. De bestaande behandelingen zijn palliatief in opzet. Voor de andere diffuse (graad 2-3) gliomen geldt dat de prognose van deze tumoren beter is, maar ook hiervoor bestaan geen curatieve behandelmogelijkheden; progressie naar een hogere graad, meestal een GBM, is de regel.

De standaardbehandeling van het GBM, na initiële biopsie of resectie, bestaat uit radiotherapie met gelijktijdige en adjuvante temozolomide-chemotherapie. Met deze behandeling bedraagt de mediane overleving 14-15 maanden, met een tweejaarsoverleving van 25-30% en een vijfjaarsoverleving van 10%.^{1,2}

Behandelmogelijkheden bij het recidief GBM zijn heroperatie, reïrradiatie en chemotherapie: lomustine (eventueel gecombineerd met procarbazine en vincristine in het 'PCV-schema') of temozolomide. Bij deze tweedelijns-mogelijkheden zijn de responskans en de overleving beperkt.

De volgende moleculaire markers blijken bij gliomen een positieve prognostische – en deels ook voorspellende – betekenis te hebben:

- De methyleringsstatus van de promotor van O-6-methylguanine-DNA-methyltransferase (MGMT) heeft voorspellende waarde bij het GBM: MGMT-hypermethylatie is geassocieerd met een beter effect van

temozolomide-chemoradiatie boven radiotherapie alleen, en (bij ouderen) met een beter effect van temozolomide-monotherapie boven radiotherapie.³⁻⁵

- Mutaties van isocitraatdehydrogenase 1 en 2 (*IDH1/2*) komen vrijwel exclusief voor bij graad 2 en 3-gliomen en zijn geassocieerd met een relatief gunstige prognose. Secundaire GBM's (voortgekomen uit een graad 2-3-glioom) hebben ook vaak een *IDH*-mutatie, primaire GBM's zelden.⁶
- Codeletie van de lange arm van chromosoom 1 en de korte arm van chromosoom 19 (1p/19q-codeletie) is voorspellend voor de meerwaarde van PCV-chemotherapie bij anaplastische (graad 3) gliomen.^{7,8}

Angiogeneseremming is theoretisch een aantrekkelijke behandelstrategie bij het GBM vanwege de hoge mate van neovascularisatie bij deze tumoren.⁹ In initiële, ongecontroleerde onderzoeken naar het effect van bevacizumab (BEV) bij het recidief GBM werden uitzonderlijke vroege responsen beschreven, waarop BEV versneld is goedgekeurd voor gebruik bij recidief glioblastomen in de VS. De recente publicatie van enkele gerandomiseerde onderzoeken heeft een genuanceerder beeld van de bruikbaarheid van BEV bij het GBM en andere diffuse gliomen opgeleverd.

In dit artikel bespreken wij de rationale en het beschikbare bewijs voor het gebruik van BEV bij het HGG, in het bijzonder GBM, met extra aandacht voor de lopende onderzoeken, de rol van moleculaire markers, de effecten van behandeling met BEV op de cognitie en kwaliteit van leven van patiënten en de problemen bij de interpretatie van MRI-scans gedurende behandeling (responsevaluatie).

Angiogeneseremming bij hooggradige gliomen

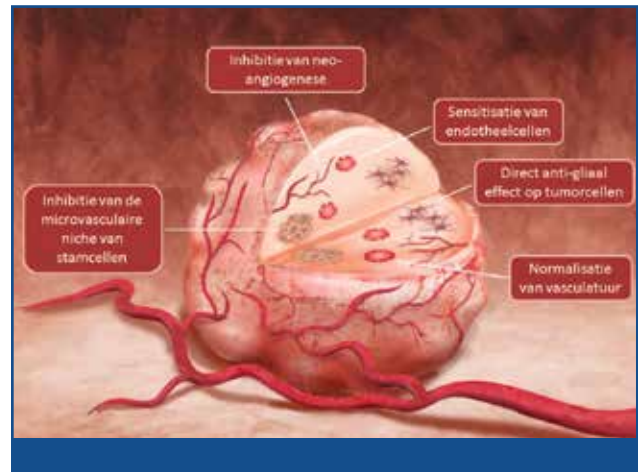
Neovascularisatie is essentieel voor tumorgroei en vormt een klassiek diagnostisch kenmerk van het GBM. Het aanmaken van een netwerk van onrijpe, abnormale vaten is gebaseerd op vele, deels overlappende, mechanismen; hierbij speelt 'vascular endothelial growth factor' (VEGF) een centrale rol.

Angiogeneseremming is om meerdere redenen een aantrekkelijk aangrijpingspunt voor therapie bij het HGG: a) rijke vascularisatie van het HGG/GBM, b) theoretisch geen problemen met passage door de bloed-hersenbarrière vanwege het aangrijpingspunt in aberrante bloedvaten of op circulerend VEGF, c) mogelijk een synergistisch effect met andere behandeling door normalisatie van vasculaire netwerken en d) uitgesproken angiogenese in de micro-omgeving van glioomstamcellen, die van belang zijn bij recidivering en invasieve tumorgroei van het HGG.⁹

Bevacizumab is een gehumaniseerd monoklonaal anti-lichaam dat bindt aan VEGF en binding van VEGF aan VEGF-receptoren op endotheelcellen verhindert. Hiermee wordt neovascularisatie geremd via alle bovengenoemde effecten van VEGF (zie *Figuur 1*).¹⁰ BEV heeft een plaats verworven, meestal in combinatie met chemotherapie, bij subtypen van het gemetastaseerd/gevorderd colorectaal carcinoom, mammacarcinoom, niet-kleincellig longcarcinoom, niercelcarcinoom en ovariumcarcinoom. De meest voorkomende bijwerkingen zijn vermoeidheid, hypertensie en proteïnurie. Meer zeldzame, ernstige bijwerkingen zijn darmperforatie, veneuze en arteriële trombose, en bloedingen, infecties en gestoorde wondgenezing.

Eerste resultaten

Op basis van preklinische en vroeg-klinische observaties vonden in de tweede helft van het vorige decennium enkele prospectieve klinische studies plaats naar het effect van BEV bij het recidief GBM. In het grootste onderzoek, de BRAIN-studie, werden patiënten met een (eerste of tweede) recidief na eerdere behandeling met radiotherapie en temozolomide gerandomiseerd tussen BEV alleen of BEV gecombineerd met irinotecan-chemotherapie.¹¹ In de BEV-groep trad een hoog aantal objectieve responsen (afname van tumormassa op MRI) op van 28,2%, met een 6-maands progressievrije overleving (PFS) van 42,6% en een mediane totale overleving (OS) van 9,2 maanden. Toevoeging van irinotecan gaf hooguit een beperkt extra effect.¹¹ Deze respons- en PFS-cijfers staken scherp af in vergelijking met historische controles (objectieve responsen na temozolomide bij 5-8%, met een 6-maands-PFS van 20%), hoewel de effecten op de OS minder overtuigend waren. Vanwege de resultaten van deze en andere (eveneens ongecontroleerde) studies besloot de Amerikaanse FDA in 2009 tot versnelde goedkeuring van BEV voor de behandeling van het recidief GBM. Sindsdien wordt BEV in de VS dan ook als een standaardbehandeling voor het recidief GBM beschouwd. De Europese EMA gaf echter geen goedkeuring, omdat er geen gerandomiseerd onderzoek met een controle-groep zonder BEV was verricht.

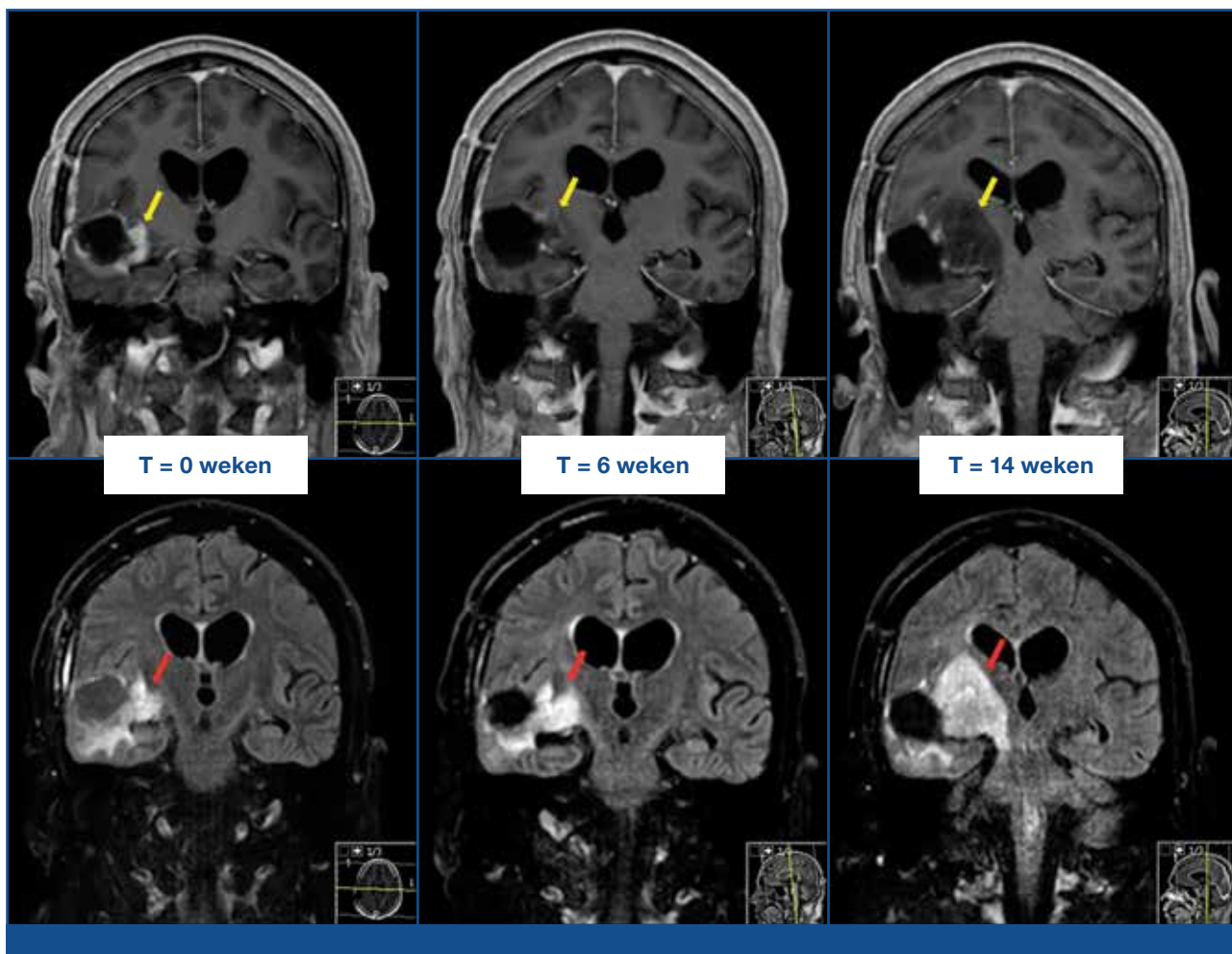


Figuur 1. Mogelijke aangrijpingspunten van anti-angiogene therapieën in het hooggradig glioom. Overgenomen met toestemming.¹⁰

Responseevaluatie: tumorremming of pseudorespons?

Al vroeg na de introductie van BEV in de neuro-oncologische praktijk werd het probleem van de responseevaluatie met MRI duidelijk. De meeste GBM's en andere HGG's worden gekenmerkt door een ruimte-innemend proces dat aankleurt na toediening van (gadolinium) contrastmiddel op de T1-gewogen MRI-sequenties. Responseevaluatie bij hersentumoren is dan ook klassiek gebaseerd op de grootte van de aankleurende lesie. De aankleuring is een uiting van de aanwezigheid van neovascularisatie en van contrastlekkage door de wand van abnormaal doorgankelijke bloedvaten (verstoorde bloed-hersenbarrière). De aankleurende lesie wordt veelal omgeven door een gebied met oedeem, herkenbaar als hyperintensiteit op T2-gewogen of FLAIR ('fluid attenuated inversion recovery', een variant van T2) MRI-sequenties.

Toediening van BEV leidt vaak tot een afname van de aankleurende lesie. In een deel van de gevallen blijkt deze afname echter niet te berusten op een werkelijke reductie van tumormassa, maar puur op het effect van BEV op de abnormaal doorgankelijke bloedvaten: door afname van het aantal en de doorgankelijkheid van deze aberrante bloedvaten neemt de contrast-aankleuring af, zonder effect op de tumorgroei. Dit fenomeen wordt 'pseudorespons' genoemd en is vaak te herkennen als een simultane afname van aankleurend weefsel met een toename van de T2/FLAIR-lesie; na verloop van tijd neemt de aankleuring meestal ook weer toe (zie *Figuur 2*, figuur 309). Pseudorespons leidt tot een vertekend beeld van het effect van BEV: omdat tumorprogressie aanvankelijk niet wordt vastgesteld op MRI, wordt onterecht een respons vastgesteld en een lange PFS gemeten. Deze PFS-verlenging vertaalt zich echter niet in een langere



Figuur 2. Illustratie van 'pseudorespons' op coronale MRI-beelden gedurende behandeling van het hooggradig glioom met bevacizumab. Gedurende behandeling met bevacizumab wordt een afname van de aankleuring gezien op de T1-gewogen opnamen na gadolinium-contrasttoediening (bovenste rij, gele pijlen), maar tegelijk is een toename van het afwijkende gebied op de FLAIR-afwijkingen te zien (onderste rij, rode pijlen).

OS, omdat geen echte tumorremming plaatsvindt. In de nieuwere responscriteria voor HGG's wordt rekening gehouden met de mogelijkheid van pseudorespons en worden de T2/FLAIR-opnamen ook bij de responsevaluatie betrokken.¹² Responsevaluatie blijft echter moeilijk. Nieuwere beeldvormende technieken zoals perfusiegewogen MRI en gerichte PET-technieken kunnen mogelijk bijdragen aan betere responsevaluatie; de waarde hiervan is echter nog niet overtuigend vastgesteld.

Eerstelijnsbehandeling van het GBM

Twee recente, grootschalige 'randomized clinical trials' (RCT's) onderzochten het effect van BEV als toevoeging aan temozolomide-chemoradiatie bij het nieuw gediagnosticeerde GBM (zie Tabel 1). De internationale Avaglio-studie (door de producent van BEV gefinancierd, n=921) en de Amerikaanse RTOG-0825-studie (onderzoekergeïnitieerd, n=637) waren vergelijkbaar in opzet: post-operatieve patiënten met een GBM in een redelijke con-

ditie kregen standaard temozolomide-chemoradiatie en werden daarnaast gerandomiseerd voor tweewekelijkse behandeling met BEV (10 mg/kg i.v.) of placebo.^{13,14} De behandeling met BEV werd in de RTOG-0825-studie in de vierde week van de radiotherapie begonnen en werd gecontinueerd tot progressie of tot afronding van de adjuvante temozolomide-kuren; in de Avaglio-studie werd tegelijk met radiotherapie gestart en tot progressie doorbehandeld. De resultaten van beide studies op de primaire eindpunten waren vergelijkbaar: toevoeging van BEV gaf een duidelijke verbetering van de PFS, maar niet van de OS (zie Tabel 1). Deze discrepantie tussen PFS en OS vormt voor critici een bevestiging dat BEV tot pseudorespons op MRI leidt, maar niet tot echte tumorremming. Een alternatieve verklaring is het optreden van de hoge mate van 'cross-over' tussen de behandelgroepen in beide studies: van alle patiënten in de placebo-groepen kreeg 31,1% (Avaglio) respectievelijk 48,3% (RTOG-0825) alsnog BEV bij de recidiefbehandeling,

Tabel 1. Resultaten van gerandomiseerde onderzoeken naar het effect van bevacizumab op progressievrije en totale overleving bij de eerstelijnsbehandeling van het glioblastoom. Alleen onderzoeken met een controlegroep zonder bevacizumab zijn opgenomen.

Studie en context	Vergelijking	Mediane PFS BEV-groep	Mediane PFS controlegroep	HR voor PFS (95%-BI)	Mediane OS BEV-groep	Mediane OS controlegroep	HR voor OS (95%-BI)
Avaglio ¹⁴	BEV/RT/TMZ versus RT/TMZ	10,6 mnd	6,2 mnd	0,64 (0,55-0,74)	16,8 mnd	16,7 mnd	0,88 (0,76-1,02)
RTOG-0825 ¹³	BEV/RT/TMZ versus RT/TMZ	10,7 mnd	7,3 mnd	0,79 (0,66-0,94)	15,7 mnd	16,1 mnd	1,13 (0,93-1,37)
Glarius* ¹⁵	BEV/ RT/IRI versus RT/TMZ	9,7 mnd	6,0 mnd	0,30 (0,19-0,48)	16,6 mnd	17,3 mnd	1,02 (0,72-1,46)

BEV=bevacizumab, CCNU=lomustine, IRI=irinotecan, GBM=glioblastoma multiforme, HR=hazardratio, mnd=maanden, OS='overall survival'/totale overleving, PFS='progression-free survival'/progressievrije overleving, RT=radiotherapie, TMZ=temozolomide; 95%-BI=95%-betrouwbaarheidsinterval.

* In de Glarius-studie werd een subgroep van GBM-patiënten zonder een MGMT-promotermethylatie geïnccludeerd.

in de BEV-groepen was dit lager met respectievelijk 13,5% en 25,2%.

In de Avaglio- en RTOG-0825-studie was de MGMT-status niet voorspellend voor het effect van BEV. De Glarius-studie, een fase 2-studie, onderzocht de subgroep GBM-patiënten met een ongemethyleerde MGMT-promoter, een subgroep met een relatief slechte prognose en beperkte respons op temozolomide.³ Patiënten werden gerandomiseerd tussen radiotherapie met temozolomide (standaardgroep) of radiotherapie gecombineerd met BEV en irinotecan. Opnieuw resulteerde behandeling met BEV/irinotecan in een duidelijke verbetering van PFS, maar niet van de OS (Herrlinger, ASCO 2014, persoonlijke mededeling).¹⁵ Ook in deze studie vond vaak 'cross-over' plaats ten tijde van het recidief.

Samengevat lijkt toevoeging van BEV aan temozolomide-chemoradiatie, ondanks de winst in progressievrije overleving, geen overlevingsvoordeel op te leveren ten opzichte van de standaardbehandeling alleen. Gezien de grote mate van 'cross-over' in de RCT's blijft de vraag bestaan of BEV echt geen effect op tumorbeloop en overleving van patiënten heeft, of dat een eventueel overlevingsvoordeel van BEV even goed in de tweede-liniesbehandeling kan worden behaald.

Recidief GBM

De eerder beschreven goede initiële resultaten van BEV bij het glioblastoom kwamen vooral voort uit onderzoeken bij het recidief GBM; voor een volledig overzicht van deze onderzoeken verwijzen wij naar het overzichts-artikel van Chamberlain.¹⁰ Geen van deze onderzoeken bevatte echter een controlegroep zonder BEV. Hierdoor is de eventuele rol van patiëntselectie en andere verstoringende factoren niet vast te stellen. Bovendien is in-

middels duidelijk dat de gerapporteerde resultaten op het gebied van objectieve respons (afname van tumor-massa op MRI) en PFS deels vertroebeld zijn door het optreden van radiologische pseudoresponsen.

De Nederlandse fase 2-BELOB-studie (onderzoeker-geïnitieerd, sponsoring door het KWF en door de producent van BEV) is de eerste gepubliceerde RCT naar het effect van BEV bij het recidief GBM met een controlegroep zonder BEV.¹⁶ In 14 Nederlandse centra werden 153 (waarvan 148 analyseerbare) patiënten met een eerste recidief van GBM na eerdere standaardbehandeling met temozolomide-chemoradiatie geïnccludeerd, en gerandomiseerd tussen zeswekelijkse lomustine-monotherapie 110 mg/m², tweewekelijkse BEV 10 mg/kg of de combinatie van beide. In de combinatiegroep bedroeg in eerste instantie de dosis lomustine ook 110 mg/m², maar vanwege frequente graad 3-4-myelotoxiciteit werd dit teruggebracht tot 90 mg/m². Om de interpretatieproblemen bij het (op MRI) vaststellen van respons en progressie te voorkomen, is als primaire uitkomstmaat de 9-maands-OS gekozen. Het responspercentage en de PFS na BEV-monotherapie waren beter dan na lomustine-monotherapie, echter zonder verbetering van de OS. De combinatiebehandeling van BEV met lomustine (in beide doseringen) ging echter wel gepaard met een verbeterde 9-maands-OS (zie Tabel 2, pagina 311). Naast de bekende veelvoorkomende bijwerkingen zoals hypertensie kregen 3 van de 52 patiënten in de combinatiegroepen een graad 3-trombose.¹⁶

De BELOB-studie was niet ontworpen om een directe statistische vergelijking van het effect van de behandelgroepen te verrichten. De resultaten ondersteunen verder onderzoek naar de combinatie van lomustine en BEV, maar BEV als monotherapie voldeed niet aan de vooraf

Tabel 2. Resultaten van de BELOB-studie, een gerandomiseerde fase 2-studie naar behandeling van het recidief GBM na standaard temozolomide-chemoradiatie.¹⁶

Behandelgroep	Mediane PFS (95%-BI)	Mediane OS (95%-BI)	9-maands-OS (95%-BI)
BEV	3 (3-4)	8 (6-9)	38% (25-51%)
CCNU	1 (1-3)	8 (6-11)	43% (29-57%)
BEV/CCNU 110 mg/m ² *	11 (1-27)	16 (2-34)	87% (39-98%)
BEV/CCNU 90 mg/m ² *	4 (3-8)	11 (8-12)	59% (43-72%)
BEV/CCNU totaal*	3 (3-8)	12 (8-13)	63% (49-75%)

*De dosering lomustine in de combinatiegroep werd gedurende de trial verlaagd van 110 naar 90 mg/m² nadat frequent voorkomen van ernstige beenmergtoxiciteit werd vastgesteld bij de hogere dosis. De resultaten voor deze aparte groepen en de samengevoegde groep zijn weergegeven.

gespecificeerde criteria om fase 3-onderzoek te rechtvaardigen. De bevindingen uit de BELOB-studie over BEV als monotherapie worden bevestigd door de initiële resultaten van de AVAREG-studie, een fase 2-RCT naar het effect van BEV-monotherapie versus een controle-groep met fotemustine-chemotherapie bij het recidief GBM. Behandeling met BEV ging opnieuw gepaard met een verbetering van de PFS na 6 maanden (26,3% versus 10,7% bij fotemustine), maar geen verbetering op het primaire eindpunt van OS na 6 maanden: BEV 62,1% versus fotemustine 73,3%.¹⁷

Naar aanleiding van de resultaten van de BELOB-studie is door de EORTC Brain Tumor Group een – reeds eerder opgestarte – gerandomiseerde vierarmige fase 2-studie naar combinaties van BEV en lomustine (EORTC26101), na het bereiken van het beoogde patiëntenaantal, doorgezet als een tweearmige fase 3-RCT, waarin wordt gerandomiseerd tussen lomustine of de combinatie van lomustine en BEV. De inclusiefase van deze studie is momenteel gaande; de eerste resultaten worden eind 2015 verwacht.

Overige hooggradige gliomen

Bij anaplastische (graad 3) gliomen zijn tot nu toe geen RCT's over het effect van BEV verschenen. Retrospectieve onderzoeken naar BEV, alleen of in combinatie, bij recidief anaplastische gliomen laten een 6-maands-PFS zien tussen 42 en 68%, met een mediane OS die tussen 8,5 en 15 maanden varieert.^{18,19} Deze cijfers verschillen niet wezenlijk van cijfers bij het GBM.

Graad 2 en 3-gliomen worden histologisch ingedeeld als astrocytomen, oligodendrogliomen of een mengvorm (oligo-astrocytoom). Bij de graad 3-gliomen met een oligodendrogliale component blijkt de 1p/19q-codeletie prognostisch gunstig te zijn (OS meer dan 14 jaar met maximale therapie) en voorspellend te zijn voor de meerwaarde van PCV-chemotherapie.^{7,8} Met de ongun-

stige prognose en behandelmogelijkheden van een anaplastisch glioom *zonder* 1p/19q-codeletie is rekening gehouden bij de opzet van de lopende EORTC-studie 26091 (de TAVAREC-studie). In deze gerandomiseerde fase 2-studie worden patiënten met een eerste recidief van een graad 2 of 3-tumor geïncludeerd na eerdere behandeling met radiotherapie en/of temozolomide. Alleen patiënten met een hooggradig recidief, blijkend uit contrast-aankleuring op MRI of histologisch bewijs, en *zonder* 1p/19q-codeletie worden geïncludeerd. Deelnemers worden gerandomiseerd tussen temozolomide of temozolomide in combinatie met tweewekelijks BEV (10 mg/kg), met eenjaarsoverleving als primaire uitkomstmaat. De inclusie loopt naar verwachting nog enkele maanden.

Effecten op cognitie en kwaliteit van leven

Naast de vermeende effecten op de overleving, wezen vroege klinische observaties ook op een gunstig effect van behandeling met BEV op de kwaliteit van leven. De normalisatie van tumorvasculatuur leidt tot afname van het, bij het HGG veel voorkomende, vasogene oedeem en massa-effect, met afname van neurologische klachten en verminderde behoefte aan dexamethason.

De 2 fase 3-RCT's betreffende eerstelijnsbehandeling van het GBM spreken elkaar op dit gebied tegen. In de Avaglio-studie ging behandeling met BEV gepaard met een langer behoud van een stabiele kwaliteit van leven en stabiele klinische conditie, een langere periode zonder gebruik van corticosteroïden; behandeling met BEV had geen duidelijk effect op cognitief functioneren zoals gemeten met de (grofmazige) 'Mini Mental State Examination'.¹⁴ De RTOG-0825-studie liet echter een ongunstig effect van BEV zien op kwaliteit van leven, neurologische symptomen en (in meer detail gemeten) cognitief functioneren.¹³ De grote verschillen tussen de studies hangen mogelijk samen met verschillen in studiepopu-

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Angiogeneseremming bij het glioblastoom en andere hooggradige gliomen is op pathofysiologische gronden aantrekkelijk, maar het aantal gecontroleerde klinische studies is beperkt.
2. Toediening van bevacizumab bij een hooggradig glioom leidt vaak tot afname van aankleurend weefsel op de MRI van de hersenen, maar dit betreft niet altijd tumorregressie ('pseudorespons').
3. De toevoeging van bevacizumab aan de eerstelijnsbehandeling van het glioblastoom met temozolomide-chemoradiatie geeft geen verbetering van de totale overleving.
4. Bij het recidief glioblastoom wordt de combinatie van bevacizumab met (lomustine) chemotherapie onderzocht in Europees verband. De EORTC-26101-studie loopt in het Catharina Ziekenhuis, Elisabeth Ziekenhuis, Erasmus MC, MC Haaglanden, UMC Groningen, UMC Utrecht en VUmc.
5. De Europese TAVAREC-studie is gericht op bevacizumab naast temozolomide-chemotherapie bij het hooggradige recidief van een graad 2-3-glioom. Inclusie is mogelijk in het Erasmus MC, MC Haaglanden, Radboudumc, UMC Groningen en UMC Utrecht.
6. Meer onderzoek is nodig naar het effect van bevacizumab op neurocognitie en kwaliteit van leven, en naar voorspellende markers voor effectiviteit van bevacizumab bij gliomen.

laties en in meetmethoden van kwaliteit van leven en cognitief functioneren.

De effecten van BEV op cognitie en kwaliteit van leven zijn dus nog niet voldoende opgehelderd. In de lopende EORTC-studies naar behandeling van recidief HGG/GBM ligt dan ook grote nadruk op de cognitieve functietesten en metingen van kwaliteit van leven.

Conclusie

De prognose van patiënten met een GBM en de meeste andere hooggradige gliomen blijft somber. Er is een sterke behoefte aan meer effectieve behandelingen, vooral in de context van een recidieftumor. Initiële resultaten van ongecontroleerde studies naar angiogeneseremming met BEV waren erg hoopgevend. In recente gecontroleerde onderzoeken blijkt de meerwaarde in de eerstelijnsbehandeling van het GBM echter beperkt, zonder aantoonbare verbetering van de totale overleving. Bij het recidief GBM wijzen fase 2-resultaten op een gunstig effect van de combinatie van BEV met lomustine-chemotherapie, hetgeen momenteel in een internationale fase 3-RCT (EORTC-26101) verder wordt onderzocht. Ook voor hooggradige recidieven van graad 2-3-gliomen wordt de combinatie van BEV met chemotherapie thans onderzocht (TAVAREC-studie). De klinische meerwaarde, voor totale overleving en kwaliteit van leven, zal uit deze en andere klinische studies moeten blijken.

Daarnaast zijn er nog vele andere onopgeloste uitdagingen:

- Om overbehandeling en – daarmee – onnodige kosten te voorkomen, is er behoefte aan betrouwbare voorspellende (moleculaire en radiologische) markers waar-

mee, voorafgaand en vroeg tijdens de behandeling, respons kan worden voorspeld. Een post-hoc-analyse van de Avaglio-studie biedt – nog ongevalideerde – aanwijzingen dat bepaalde expressiepatronen in GBM's geassocieerd zijn met effectiviteit van BEV.²⁰ Hiervoor is nader onderzoek essentieel.

- Het combineren van (bestaande en nieuwe) angiogeneseremmers aan andere vormen van doelgerichte therapie draagt mogelijk bij aan betere vooruitzichten voor patiënten met een hooggradig glioom. Van andere therapieën met een anti-angiogeneffect, zoals de tyrosinekinaseremmer cediranib, is tot nu toe echter geen effect op overleving of kwaliteit van leven aangetoond bij het (recidief) GBM.²¹

Referenties

1. Stupp R, Mason WP, Van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005;352(10):987-96.
2. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol* 2009;10(5):459-66.
3. Hegi ME, Dierens AC, Gorlia T, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 2005;352(10):997-1003.
4. Wick W, Platten M, Meisner C, et al. Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13(7):707-15.
5. Malmstrom A, Gronberg BH, Marosi C, et al. Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: The nordic randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13(9):916-26.

6. Kloosterhof NK, Bralten LB, Dubbink HJ, et al. Isocitrate dehydrogenase-1 mutations: a fundamentally new understanding of diffuse glioma? *Lancet Oncol* 2011;12(1):83-91.
7. Van den Bent MJ, Brandes AA, Taphoorn MJ, et al. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma: long-term follow-up of EORTC brain tumor group study 26951. *J Clin Oncol* 2013;31(3):344-50.
8. Cairncross G, Wang M, Shaw E, et al. Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: long-term results of RTOG 9402. *J Clin Oncol* 2013;31(3):337-43.
9. Hardee ME, Zagzag D. Mechanisms of glioma-associated neovascularization. *Am J Pathol* 2012;181(4):1126-41.
10. Chamberlain MC. Emerging clinical principles on the use of bevacizumab for the treatment of malignant gliomas. *Cancer* 2010;116(17):3988-99.
11. Friedman HS, Prados MD, Wen PY, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2009;27(28):4733-40.
12. Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol* 2010;28(11):1963-72.
13. Gilbert MR, Dignam JJ, Armstrong TS, et al. A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med* 2014;370(8):699-708.
14. Chinot OL, Wick W, Mason W, et al. Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med* 2014;370(8):709-22.

15. Herrlinger U, Schaefer N, Steinbach JP, et al. Bevacizumab, irinotecan, and radiotherapy versus standard temozolomide and radiotherapy in newly diagnosed, MGMT-nonmethylated glioblastoma patients: first results from the randomized multicenter GLARIUS trial. *J Clin Oncol* 2013;31(suppl):abstr LBA2000.
16. Taal W, Oosterkamp HM, Walenkamp AM, et al. Single-agent bevacizumab or lomustine versus a combination of bevacizumab plus lomustine in patients with recurrent glioblastoma (BELOB trial): a randomised controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(9):943-53.
17. Brandes A, Finocchiaro G, Zagonel V, et al. Randomized phase II trial AVAREG (ML25739) with bevacizumab (BEV) or fotemustine (FTM) in recurrent GBM: final results from the randomized phase II study. *Ann Oncol* 2014;25(suppl 4):iv137-45.
18. Desjardins A, Reardon DA, Coan A, et al. Bevacizumab and daily temozolomide for recurrent glioblastoma. *Cancer* 2012;118(5):1302-12.
19. Chamberlain MC, Johnston SK. Salvage therapy with single agent bevacizumab for recurrent glioblastoma. *J Neurooncol* 2010;96(2):259-69.
20. Phillips H, Sandmann T, Li C, et al. Correlation of molecular subtypes with survival in AVAglio (bevacizumab and radiotherapy and temozolomide for newly diagnosed glioblastoma). *J Clin Oncol* 2014;32:5s:abstr 2001.
21. Batchelor TT, Mulholland P, Neyns B, et al. Phase III randomized trial comparing the efficacy of cediranib as monotherapy, and in combination with lomustine, versus lomustine alone in patients with recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2013;31(26):3212-8.

Ontvangen 1 september 2014, geaccepteerd 17 november 2014.

Vectibiv® - panitumumab - verkorte productinformatie.

Samenstelling: 20 mg panitumumab per ml concentraat voor oplossing voor infusie. **Afleveringsvorm:** Verpakking van 1 flacon met 5 ml (100 mg) of 20 ml (400 mg). **Farmacotherapeutische groep:** Antineoplastische middelen, monoklonale antilichamen, ATC-code: L01XC08. **Indicaties:** Voor de behandeling van volwassen patiënten met wild-type RAS gemetasteerd colorectaal carcinoom (mCRC)* in de eerste lijn in combinatie met FOLFOX* of in de tweede lijn in combinatie met FOLFIRI bij patiënten die in de eerste lijn fluoropyrimidine-bevattende chemotherapie hebben ontvangen (zonder irinotecan) * als monotherapie na falen van fluoropyrimidine-, oxaliplatine- en irinotecan-bevattende chemotherapieperiodes. Bewijs van de wild-type RAS-status (KRAS en NRAS) is vereist voordat behandeling met Vectibiv wordt aangevangen. De mutatiestatus moet door een ervaren laboratorium worden bepaald met gevalideerde testmethoden voor de detectie van KRAS- (exons 2, 3 en 4) en NRAS- (exons 2, 3 en 4) mutaties. **Contra-indicaties:** Patiënten met een voorgeschiedenis van ernstige of levensbedreigende overgevoeligheden voor de werkzame stof of voor één van de hulpstoffen. Patiënten met interstitiële pneumonitis of pulmonale fibrose. De combinatie van Vectibiv en oxaliplatine-bevattende chemotherapie bij patiënten met mCRC met gemuteerd RAS of bij wie de RAS-status van de mCRC niet bekend is. **Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik:** **Dermatologische reacties en/of de delten toxiciteit:** Als een patiënt dermatologische reacties graad 3 (CTCAE v4.0) of hoger ontwikkelt, of wanneer deze als ondraaglijk worden ervaren, wordt een dosisaanpassing aanbevolen. Zeldzame gevallen van Stevens-Johnson syndroom en toxische epidermale necrolyse zijn gemeld bij patiënten die behandeld werden met Vectibiv in de post-marketing setting. Onthoud of staak de behandeling met Vectibiv in het geval van dermatologische of weke delen toxiciteit geassocieerd met ernstige of levensbedreigende inflammatoire of infectieuze complicaties. **Pulmonale complicaties:** In geval van acuut ontstaan of verslechtering van pulmonale symptomen dient de Vectibiv behandeling te worden onderbroken en dienen de symptomen onmiddellijk te worden onderzocht. Wanneer LD wordt waargenomen, dient de Vectibiv-toediening permanent te worden beëindigd en dient de patiënt adequaat te worden behandeld. Bij patiënten met interstitiële pneumonitis of pulmonale fibrose in de voorgeschiedenis, moeten de voordelen van behandeling met panitumumab zorgvuldig worden afgewogen tegen het risico op pulmonale complicaties. **Elektrolytstoornissen:** Bij sommige patiënten zijn progressief dalende serumnatriumspiegels waargenomen, wat leidde tot ernstige hypocalcëmie (graad 4). Patiënten dienen periodiek te worden gecontroleerd op hypomagnesiëmie en hiermee gepaard gaande hypocalcëmie voordat de behandeling met Vectibiv wordt gestart en daarna periodiek tot 5 weken na het voltooiën van de behandeling. Voorkom indien van toepassing van magnesium en andere elektrolyten aanbevolen. **Infusiegerelateerde reacties:** Infusiegerelateerde reacties (waargenomen binnen 24 uur na een infusie) zijn gerapporteerd. In de post-marketing setting zijn ernstige infusiegerelateerde reacties gemeld waaronder zeldzame post-marketing meldingen met een fatale afloop. Er zijn overgevoelheidsreacties gerapporteerd die meer dan 24 uur na infusie optreden. Patiënten dienen geïnformeerd te worden over de mogelijkheid van het ontstaan van een late reactie. Vectibiv dient permanent gestaakt te worden wanneer tijdens of na infusie een ernstige of levensbedreigende reactie optreedt. **Acute nierfalen** is waargenomen bij patiënten die ernstige diarree en dehydratie ontwikkelden. Patiënten die ernstige diarree ervaren, dienen te worden geïnstrueerd om met spoed een arts of verpleegkundige te raadplegen. **Andere voorzorgsmaatregelen:** Vectibiv dient niet in combinatie met IFI of bevacizumab-bevattende regimes te worden toegediend. In een aantal zeldzame gevallen in de post-marketing setting zijn ernstige gevallen van keratitis en keratitis ulcerosa gerapporteerd. Patiënten met tekenen en symptomen die duiden op keratitis, dienen onmiddellijk te worden dooverwezen naar een oogarts. **Staaft of onderbreek de behandeling indien de diagnose keratitis ulcerosa gesteld wordt bij patiënten met een ECOG-performance status van 2 of een positieve balans-risicoverhouding gedocumenteerd voor de behandeling van mCRC met Vectibiv in combinatie met chemotherapie. Er zijn geen verschillen in veiligheid en werkzaamheid vastgesteld bij oudere patiënten (> 65 jaar) die behandeld werden met Vectibiv monotherapie. Er is echter een toegenomen aantal ernstige bijwerkingen gerapporteerd in oudere patiënten die werden behandeld met Vectibiv in combinatie met FOLFIRI of FOLFOX chemotherapie ten opzichte van chemotherapie alleen. **Bijwerkingen:** Zeer vaak: anemie, conjunctivitis, diarree, misselijkheid, braken, buikpijn, stomatitis, obstipatie, vermoeidheid, pyrexie, asthenie, slijmvliesontsteking, perifer oedeem, paronychie, gewichtsverlies, hypocalcëmie, anorexie, hypomagnesiëmie, rugpijn, slapeloosheid, dyspnoe, hoesten, acrolietiforme dermatitis, huiduitslag, erytheme, pruritus, droge huid, huidkloven, acne, alopecia, vaat- leukopenie, tachycardie, slefartier, groei van de oogwimper, verhoogde zwaarteshelling, oculaire hypermie, droge ogen, oogpruritus, oogirritatie, rectale bloeding, droge mond, dyspepsie, afsteez stomatitis, traanchis, gastro-oesofageale refluxziekte, pijn op de borst, pijn, koude vingers, overgevoelheid, pustulaire huiduitslag, cellulitis, folliculitis, gekloksaerde infectie, verlaagde magnesium-waarden in het bloed, hypocalcëmie, dehydratie, hyperglykëmie, hypofosfatemie, pijn in de extremiteiten, hoofdpijn, duizeligheid, angstgevoelens, longembolie, bloedsuiker, bloedsuiker, bloedzuur, huidvoet, wondkorst, hypertrichose, onychodis, nagelaandoening, diep-veneuze trombose, hypotensie, hypertensie, blozen. Soms: cyanose, oogirritatie, keratitis, gebaarden lijnen, infusiegerelateerde reacties, oogirritatie, ooglidirritatie, bronchospasme, droge neus, angio-oedeem, huitsuitslag, ingegroefde nagel, onycholyse. Zelden: keratitis ulcerosa, anafylactische reactie, huidroos, Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse. Niet bekende symptomen: interstitiële longziekte. **Aflevering en verpakking:** U.V. Vectibiv is een intraveneus geneesmiddel. Voor de gratis zie Z-index. Gebaseerd op SmPC april 2014/ PMO-NLD-AMG-624-2014-Lune-NR Amgen B.V., Minervum 7061, 4817 ZX te Breda, tel. 076-5732500. Zie voor meer informatie de geregistreerde productinformatie. Deze productinformatie wordt regelmatig aangepast. Voor de meest recente versie van de productinformatie verwijzen wij u daarom naar onze website www.amgen.nl. **▼** Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Alle vermoedelijke bijwerkingen dienen te worden gemeld.**

Referenties: 1. Douillard J-Y, et al. *N Engl J Med*. 2013;369:1023-1034. 2. Vectibiv SPC april 2014. 3. Landelijke richtlijn gastroenterologie, colorectaal carcinoom. 2014-04-16. www.oncoline.nl



▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring.

Stivarga® 40 mg filmomhulde tabletten

Samenstelling: *Werkzame stof:* 40 mg regorafenib. *Hulpstoffen:* Cellulose, microkristallijn, croscarmellosextrakt, magnesiumstearaat, povidon (K 25), siliciumdioxide (colloïdaal waterrijk), rood ijzeroxide (E172), geel ijzeroxide (E172), lecitine (afkomstig van soja), macrogol 3350, polyvinylalcohol (partieel gehydrolyseerd), talk, titaandioxide (E171). **Indicatie:** Behandeling van volwassen patiënten met: 1. gemetasteerd colorectaal carcinoom (CRC), die eerder zijn behandeld met, of niet in aanmerking komen voor beschikbare therapieën. Die kunnen bestaan uit chemotherapie op basis van fluoropyrimidine, een anti-VEGF behandeling of een anti-EGFR behandeling; 2. niet-resecteerbare of gemetasteerde gastro-intestinale tumor (GIST) die progressie vertoont of intolerant zijn voor eerdere behandeling met imatinib en sunitinib. **Contra-indicaties:** Overgevoelheid voor de werkzame stof of voor één van de hulpstoffen. **Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik:** Het wordt aanbevolen om leverfunctietesten (ALAT, ASAT en bilirubine) uit te voeren voordat de behandeling wordt gestart en de leverfunctie gedurende de eerste 2 maanden van de behandeling zorgvuldig (minimaal eenmaal per twee weken) te controleren. Daarna dient periodieke controle, ten minste eenmaal per maand en op klinische indicatie te worden voortgezet. Milde, indirecte (ongeconjugeerde) hyperbilirubinemie kan bij patiënten met het syndroom van Gilbert optreden. Zorgvuldig controleren van de algehele veiligheid wordt aanbevolen bij patiënten met milde of matige leverfunctiestoornis. Stivarga wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornis (Child Pugh C). Bij het voorschrijven aan patiënten met KRASgemuteerde tumoren wordt de behandelend arts aanbevolen een zorgvuldige afweging te maken van de voordelen en de risico's. Bloedbeeld en stollingsparameters dienen te worden gecontroleerd bij patiënten met aandoeningen met een verhoogd bloedingsrisico en bij patiënten die worden behandeld met antistollingsmiddelen of andere gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die het risico op bloedingen verhoogt. Permanent stoppen dient te worden overwogen in geval van ernstige bloedingen. Patiënten met een voorgeschiedenis van ischemische hartziekten dienen te worden gemonitord op klinische klachten en symptomen van myocardische ischemie. Bij patiënten die cardiale ischemie en/of een myocardinfarct ontwikkelen, wordt onderbreking van de behandeling aanbevolen totdat herstel is opgetreden. De beslissing om de behandeling opnieuw te starten dient gebaseerd te zijn op een zorgvuldige afweging van de potentiële voordelen en risico's voor de individuele patiënt. Behandeling dient permanent te worden stop gezet als er geen herstel optreedt. Bij patiënten die posterieur reversibel encefalopathie-syndroom (PRES) ontwikkelen wordt staken van de behandeling met Stivarga aanbevolen, in combinatie met behandeling van de hypertensie en ondersteunende medische behandeling van andere symptomen. Het wordt aanbevolen de behandeling met Stivarga stop te zetten voor patiënten die gastro-intestinale perforatie of fistels ontwikkelen. De bloeddruk dient voorafgaand aan de behandeling onder controle gebracht te worden en het wordt aanbevolen om de bloeddruk te monitoren en hypertensie te behandelen. In geval van ernstige of aanhoudende hypertensie, ondanks adequate medische behandeling, dient de behandeling tijdelijk te worden onderbroken en/of de dosis te worden verlaagd. In geval van een hypertensieve crisis dient de behandeling te worden stopgezet. Bij patiënten die een grote operatie zullen ondergaan wordt voorzichtigheidsshalve aanbevolen de behandeling tijdelijk te onderbreken, en de behandeling te hervatten gebaseerd op klinische beoordeling van voldoende wondgenezing. Behandeling van hand-voethuidreactie (HFSCR) kan bestaan uit het gebruik van keratolytische crèmes en vochtinbrengende crèmes ter verlichting van de symptomen. Dosisverlaging en/of tijdelijk onderbreken van de behandeling, of bij ernstige of aanhoudende gevallen permanent stopzetten van de behandeling met Stivarga, dienen te worden overwogen. Het wordt aanbevolen om biochemische en metabole parameters tijdens de behandeling met Stivarga te controleren en indien nodig een gepaste, vervangingstherapie te starten. Tijdelijke onderbreking van de behandeling of dosisverlaging, of permanent stopzetten van de behandeling, dient in geval van significante aanhoudende of terugkerende afwijkingen te worden overwogen. De dagelijkse dosis van 160 mg bevat 2,427 mmol (of 55,8 mg) natrium en 1,68 mg lecitine (afkomstig van soja). **Bijwerkingen:** Zeer vaak: infectie, trombocytopenie, anemie, verminderde eetlust en voedselinname, hoofdpijn, hemorragie*, hypertensie, dysfonie, diarree, stomatitis, braken, misselijkheid, hyperbilirubinemie, HFSCR, huiduitslag, alopecia, asthenie/vermoeidheid, pijn, koorts, slijmvliesontsteking, gewichtsverlies, vaak: leukopenie, hypothyreoïdie, hypocalcëmie, hypofosfatemie, hypocalcëmie, hypomagnesiëmie, hyperurikëmie, tremor, smaakstoornissen, droge mond, gastro-oesofageale reflux, gastro-enteritis, verhoogde transaminases, droge huid, exfoliatieve huiduitslag, skeletspierstijfheid, posturie, verhoogde amylase, verhoogde lipase, afwijkende INR waarde. Soms: myocardinfarct, myocardische ischemie, hypertensieve crisis, gastro-intestinale perforatie*, gastro-intestinale fistel, ernstig leverletsel*, nagelaandoening, erythema multiforme. Zelden: keratoacanthoom*/plaveiselcarcinoom van de huid, PRES, Stevens-Johnsonsyndroom, toxische epidermale necrolyse. * er zijn gevallen met fatale afloop gemeld. **Handelsvorm:** Verpakking met 84 (3 flessen met 28) tabletten. **Nummer van de vergunning:** EU/1/13/858/001-002. **Vergunninghouder:** Bayer Pharma AG, 13342 Berlijn, Duitsland. **Verdere informatie beschikbaar bij:** Bayer B.V., Energieweg 1, 3641 RT Mijdrecht, tel. 0297 280 666 **Afleveringsstatus:** U.R. **Datum goedkeuring/herziening van de SmPC:** 07/2014. **Versie:** juli 2014. Uitgebreide informatie (SmPC) is op aanvraag beschikbaar.

Referenties: 1. Demetri G D, et al. *Lancet*. 2013; 26:381(9863):295-302. 2. SmPC Stivarga® (regorafenib), 2014.

L.NL.SM.08.2014.0680