



LEIDEN UNIVERSITY MEDICAL CENTER

Management muco-cutane reacties targeted therapie

drs. Christine Boers-Doets

*research coordinator, Waterlandziekenhuis-Esperanz
verpleegkundig onderzoeker, LUMC*

WCS congres, 22 november 2011

v&vn

Beroepsvereniging van zorgprofessionals

Oncologie

SYG

SPECIAL INTEREST GROUP
IMMUNO-/TARGETED THERAPY

Esperanz

Experts in kankerzorg



Multinational Association of Supportive Care in Cancer

Supportive Care Makes Excellent Cancer Care Possible

www.mascc.org

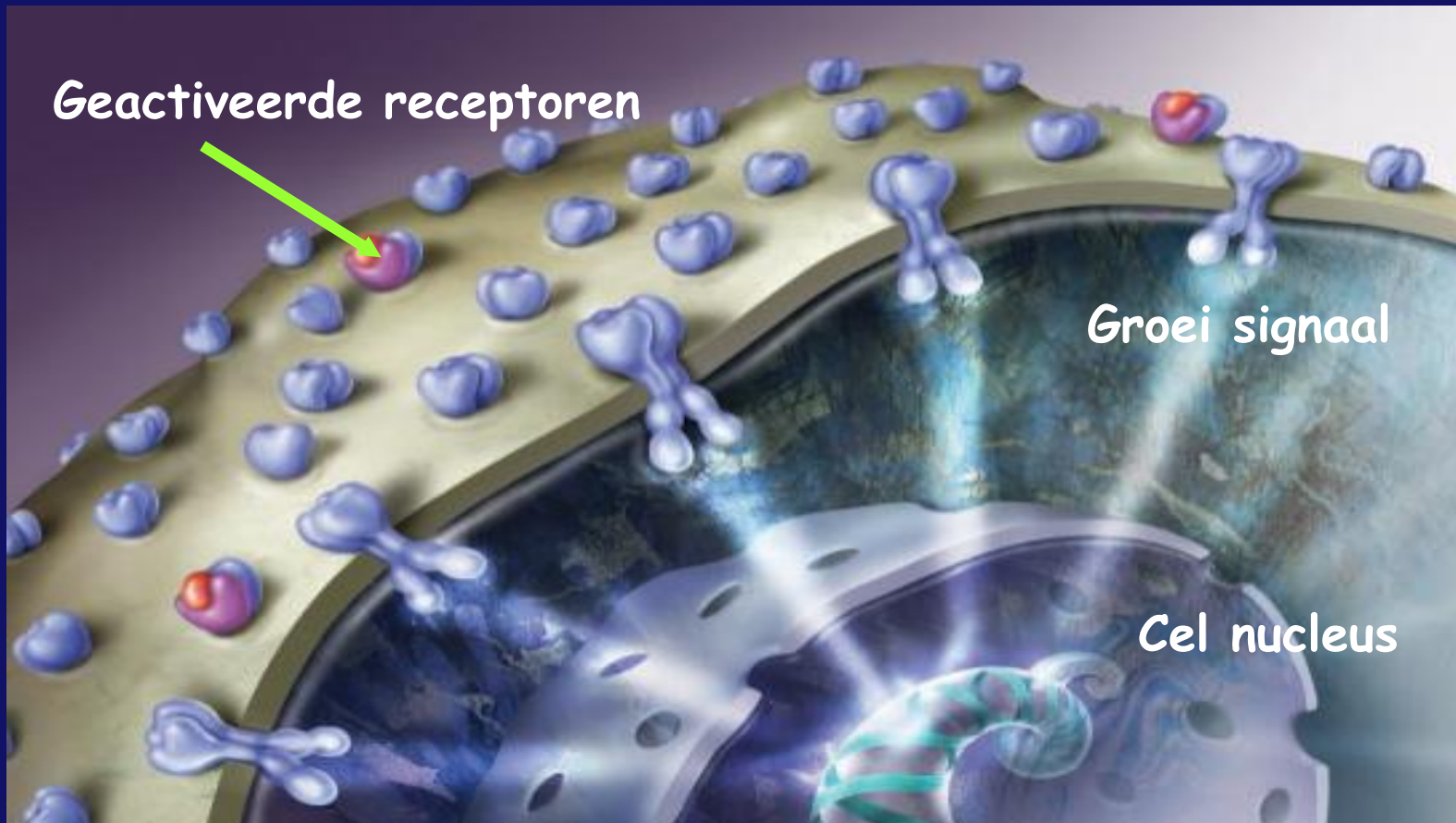


Therapieën die doelgerichter kankercellen in hun groei remmen zonder al te veel schade bij gezonde cellen aan te richten:

- om een bericht aan een cel door te geven, moet een signaalstof aan een receptor binden
- soort & aantal receptoren verschilt per cel
- zodra een signaalstof aan een receptor bindt, worden in de cel stoffen geproduceerd die de boodschap om te delen verder doorgeven
- doelgerichte therapieën nemen de plaats van de signaalstof in, waardoor boodschap niet doorgegeven kan worden

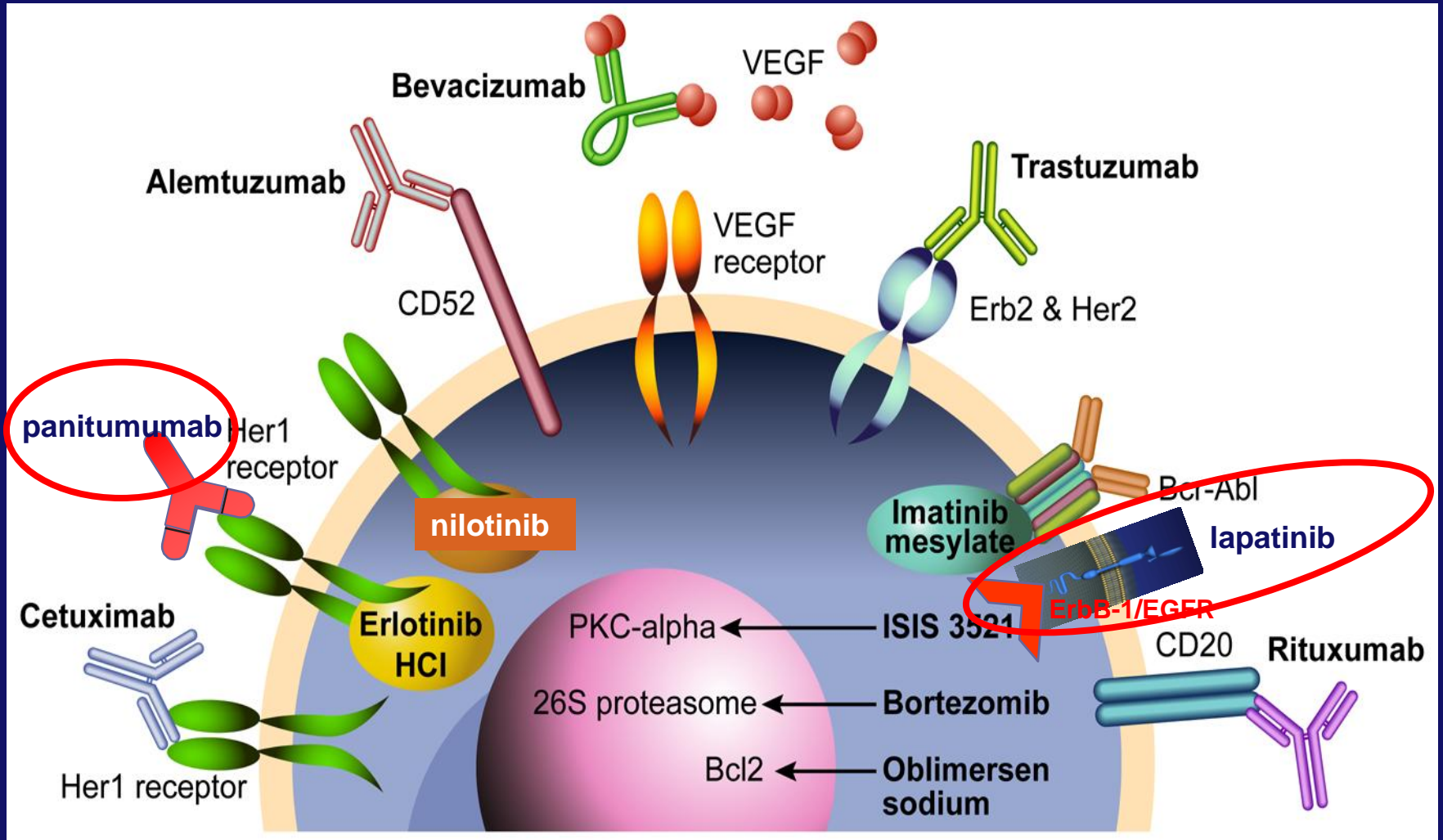
Overexpressie

- 10 tot 100 keer meer dan normale expressie
- een teveel aan receptoren leidt tot aanhoudende signalering



Sliwkowski MX. *Semin Oncol.* 1999;26(suppl 12):60-70

De wapens: Targeted therapieën



MAB

- | | | |
|----|-------------------------|-------------------|
| 1. | cetuximab (Erbix®) | colon, hoofd-hals |
| 2. | panitumumab (Vectibix®) | colon |

TKI

- | | | |
|----|-----------------------|-------------|
| 1. | lapatinib (Tyverb®) | mamma |
| 2. | erlotinib (Tarceva®) | long |
| 3. | gefitinib (Iressa®) | long |
| 4. | sunitinib (Sutent®) | nier, GIST |
| 5. | sorafenib (Nexavar®) | nier, lever |
| 6. | pazopanib (Votrient®) | nier |

mTORI

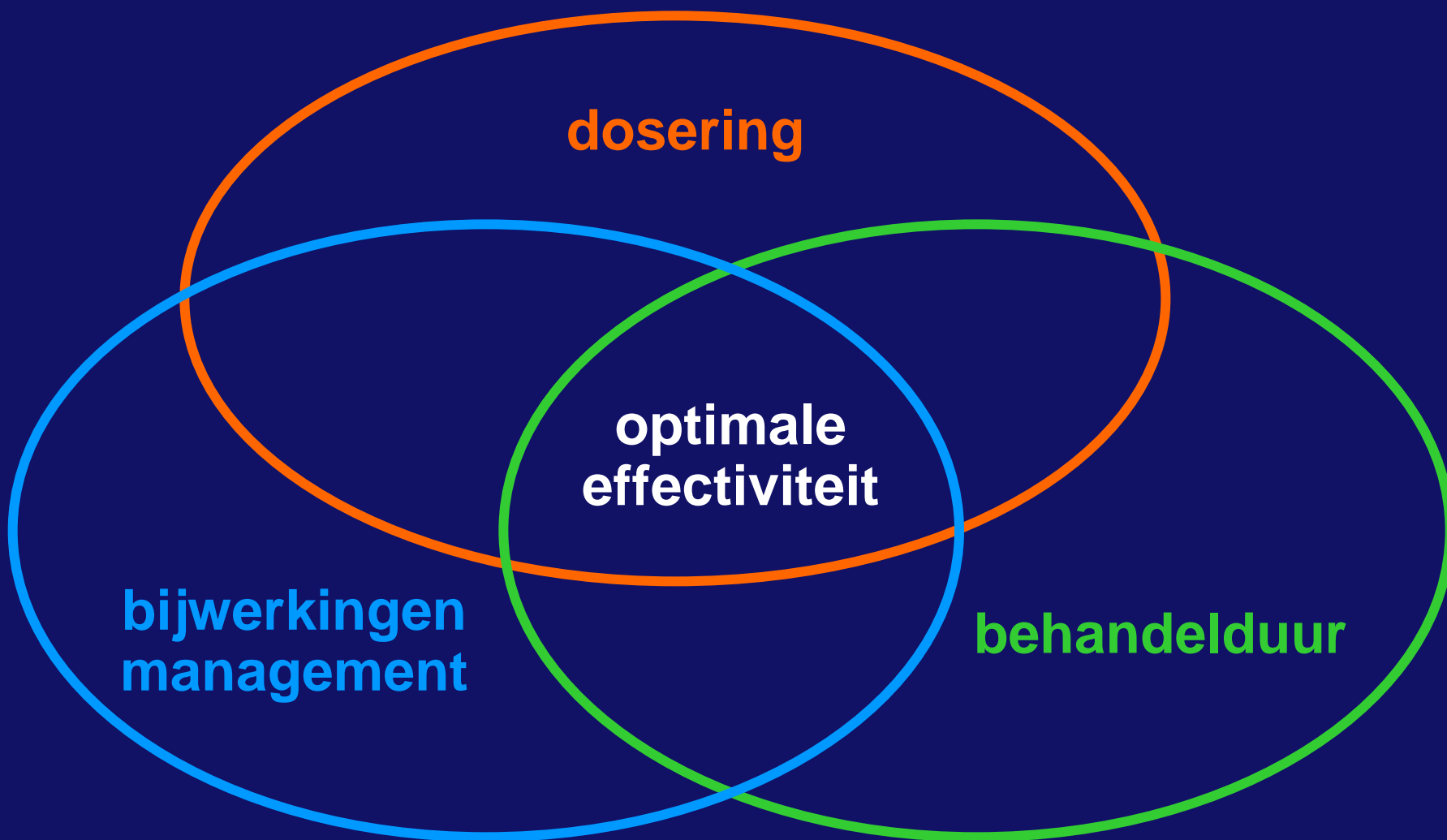
- | | | |
|----|-------------------------|------|
| 1. | temsirolimus (Torisel®) | nier |
| 2. | everolimus (Afinitor®) | nier |

Moeilijk te behandelen mucocutane adverse events (mcAEs)

1. rash	45-100%
2. a. droge huid (xerosis)	7-35%
b. huidkloven (fissuren)	1-25%
3. jeuk (pruritus)	8- 35%
4. hand-voet huidreactie (HFSR)	3-59%
5. nagelriemontsteking (paronychia)	12-16%
6. slijmvliesveranderingen	12-69%
a. oog(lid)veranderingen	>30%
b. orale mucositis/stomatitis	
c. neus & genitaliën	
d. diarree	

Overige mcAEs

7. overige huid veranderingen (verkleuring, telangiëctasieën)	10-20%
8. haar veranderingen (groei, kleur)	14-21%



Rash

NCI-CTCAE v4.0

Papulopustulaire eruptie (PPE) & maculaire eruptie



Rash & oedeem bij mTORI (temsirolimus)



- alle graden: 50–100%
- graad 3: 5–18%
- optreden: binnen enkele dagen; hoogtepunt na 2–3 weken
- papels: erythemateus-folliculair -> pustels
- jeuk: treedt frequent op
- pijnlijke laesies: in ernstige gevallen (zwerend)
- bij MABs meestal ernstiger
- boven-de-gordel: op plaatsen met veel talgklieren
gezicht, hals, schouders, achter de oren, bovenste
deel van de romp (V-vorm), hoofdhuid
- minder vaak: onderrug, buik, billen en ledematen
- **geen acne: niet behandelen als acne!**

Retrospectief onderzoek bij 221 patiënten:

- > 38% mono/combinatie (bacterieel, viraal, mycotisch)
- talgklierregio: zeer vatbaar voor infecties
- eerdere mcAEs: ↑ bacteriële infectie
- hoger risico: leukopene patiënten ($< 3,5 \times 10^9/l$)

Bron: R.E. Eilers, JNCI 2010



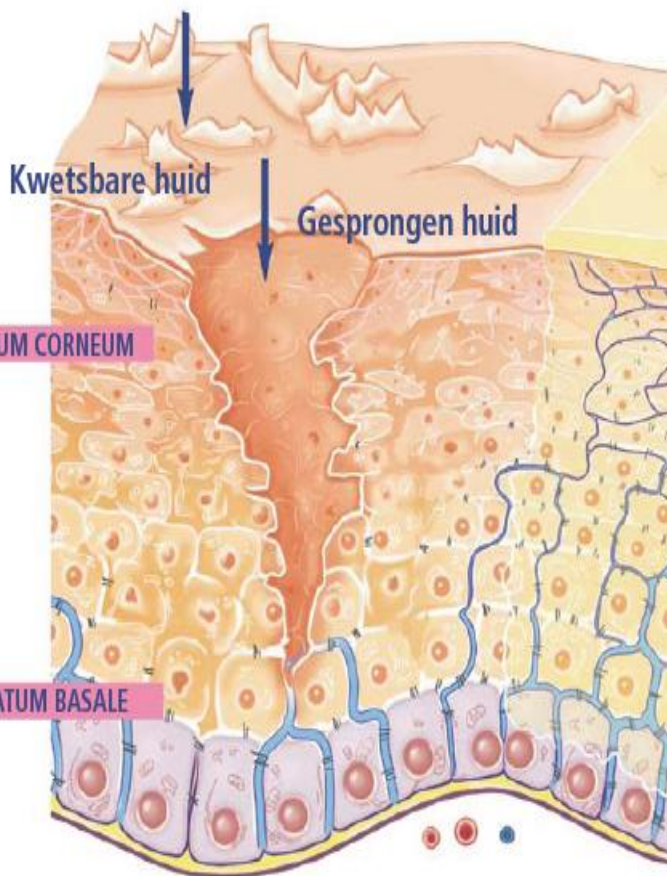


Rapporteer mcAEs aan de hand van karakteristieken om goede monitoring mogelijk te maken:

- maculair (rood vlak)
- papulair (puisten zonder pus)
- pustulair (puisten met pus)
- jeukend
- droog
- ulceratief
- vervellend

HOUD DE HUID GEHYDRATEERD!

- vermijd blootstelling water: korte, lauwarme douches, afwassen met handschoenen
- vermijd stevig wrijven: aanbrengen van lotion, massage,
- vermijd druk handen: tuin/huishoudelijk gereedschap
- vermijd druk voeten: joggen, aerobics, wandelen, springen, strakke schoenen, hoge hakken: goed passend schoeisel, katoenen sokken, schokdempende inlegzolen
- temperatuur: uitgebalanceerd klimaat; voorkom extreme schommelingen,
- douchegel/doucheolie: mild, hydraterend, ongeparfumeerd
- vochtinbrengende crème: ongeparfumeerd vanaf start behandeling ≥ 2 x p.d. (eucerine, cetaphil, aquaderm)
- bescherm tegen zon: zonnebrand, hoed, kleding
- camouflerende make-up: op waterbasis (dermatoloog)
- make-up reiniger: huidvriendelijk, vloeibaar
- handen/voeten: voorkom huidbeschadigingen
- eeltlaag: pedicure/manicure
- nagels: geen nagels bijten of kunstnagels
- slijmvliezen: mondspoelingen
- infecties: profylactisch AB (6 weken of tot papels verdwenen)



vaseline
zalf
crème
lotion
(body) melk
gel

olie
water-in-olie
olie-in-**water**
olie-in-**water**
olie-in-**water**
water



STEPP: Profylactische vs reactieve behandeling voor panitumumab-gerelateerde huidreacties bij patiënten met mCRC (Mitchell & Lacouture ea)

Beleid:

- 1.vochtinbrengende crème: in de ochtend
- 2.hydrocortisoncrème: 1% in de avond
- 3.zonnecrème: bij blootstelling daglicht
- 4.doxycycline: 100 mg 2 x per dag

Resultaat:

reductie graad ≥ 2 reacties met meer dan 50%. Meeste effect waarschijnlijk door toevoeging AB.

Aanvullende maatregelen:

metronidazol crème 1% 2 x daags, crèmes in de koelkast,
bij jeuk: sederende antihistaminica voor de nacht



Gekenmerkt door de aanwezigheid van **maculae (vlak)** en papels (**verhoogd**); ook bekend als morbilliforme rash. Een van de meest voorkomende cutane bijwerkingen, vaak op het bovenste deel van de romp, zich centripetaal verspreidt en gepaard met pruritus.

	Graad 1	Graad 2	Graad 3
Maculo-papulaire rash	Maculae/papels bedekken <u><10% lichaamsoppervlak</u> met of zonder symptomen (bijv. pruritus, branderig gevoel, benauwdheid)	Maculae/papels bedekken <u>10- 30% lichaamsoppervlak</u> <u>met</u> of zonder symptomen (bijv. pruritus, branderig gevoel, benauwdheid); beperking van de <u>instrumentele ADL</u>	Maculae/papels bedekken <u>>30% lichaamsoppervlak</u> met of zonder samenhangende symptomen; beperking van de <u>zelfzorg m.b.t. ADL</u>



Aandoening gekenmerkt door een eruptie bestaande uit papels (verhoogde puist) en pustels (met pus gevulde blaar), doorgaans op gezicht, hoofdhuid en bovenste deel v.d. borst & rug. In tegenstelling tot acne zijn bij deze rash geen gesloten of open comedonen aanwezig, en kan het symptomatisch zijn, met jeukende of gevoelige laesies

	Graad 1	Graad 2	Graad 3
Papulo-pustulaire rash	Papels en/of pustels bedekken <u><10%</u> <u>lichaamsoppervlakte</u> . Dit gaat al dan niet gepaard met symptomen van pruritus of gevoeligheid	Papels en/of pustels bedekken <u>10-30%</u> <u>lichaamsoppervlak</u> . Dit gaat al dan niet gepaard met symptomen van pruritus of gevoeligheid; gaat gepaard met <u>psychosociale impact</u> ; beperking van de <u>instrumentele ADL</u>	Papels en/of pustels bedekken <u>willekeurig deel lichaamsoppervlak</u> . Al dan niet gepaard met symptomen van pruritus of gevoeligheid; gaat gepaard met <u>uitgebreide superinfectie waarbij iv antibiotica geïndiceerd is</u> ; levensbedreigend

Droge huid

CTCAE v4.0 definitie: schilferig & doffe huid, de poriën zijn over het algemeen normaal, met een papierachtige dunne textuur





Extra maatregelen

- breng crème direct na de douche of bad aan, terwijl huid nog vochtig is. Probeer bv. Aquaphor®, Caress®, Cetaphil®, Eucerin crème®, Lubriderm®, of Vaseline®
- handen/voeten voor naar bed gaan: vaseline. Bedek met katoen handschoenen/ sokken
- tegen schilfers: crème met salicylzuur 6%



foto: Boers-Doets, 2010; panitumumab



Extra maatregelen

- hydraterende crème na elke handwasbeurt
- katoenen handschoenen onder PVC-handschoenen
- vaseline of een Locobase Repair crème
- zinkoxide: crèmes of zalven



LEIDEN UNIVERSITY MEDICAL CENTER

Pruritus

NCI-CTCAE v4.0:

een aandoening gekenmerkt door een intense jeuk ervaring



Extra maatregelen:

- vermijd krabben: verergert de situatie (nagels kort houden, ↑ smeren)
- crèmes: bv. Sarna Ultra crème
- oraal: bv. Benadryl® (vrij verkrijgbaar)
- op hoofdhuid: antiroos shampoo: bv. Livoral, Denorex
corticosteroïden bevattende lotions/schuim (recept)

Graad 2

- antihistaminicum per os bv. cetirizine 10 mg of hydrozine 50 mg
Cave slaperigheid!
- jeukstillende crème bv. ureum crème 100 mg/g (Calmurid®)

Graad 3

- sederende antihistaminica 2 tabletten 25 mg Atarax
- 2 x dg crème: 20% vaseline in lanette wascrème (op recept) of Eucerin (niet vergoed, smeert wel beter)
- klasse II corticosteroïd: locoid emulsie; verlichting

Hand-voet huidreactie (HFSR)

NCI-CTCAE v4.0

*Palmairplantair erythrodysesthesie syndroom:
roodheid, aanmerkelijk ongemak, zwelling en tintelingen in de
handpalmen of voetzolen*





Bron: M. Staehler, der Urologe, 2006

showing large sheets
of desquamating skin
overlying a tender
erythematous plaque
on the heel

Bron: NS Azad, CCR, 2009



B



grade 2;
secondary to
capecitabine

Bron: P. Viale, CJON, 2006



Bron: M. Staehler, der Urologe, 2006



HFS from etoposide

Bron: AJ Wyatt, 2006, Am J Clin Dermatol

HFSR

- targeted therapie
- o.a. lapatinib, sorafenib, sunitinib, pazopanib, everolimus, temsirolimus
- frequent: eeltlaag, blaren, erythemateus halo
- vooral op drukplaatsen
- meestal graad 2-3

HFS

- chemotherapie
 - o.a. capecitabine (Xeloda®), cytarabine (Cytosar-U®), floxuridine (FUDR®), idarubicine (Idamycine®), liposomaal doxorubicine (Doxil®), 5-fluoruracil, etoposide
 - frequent: vervelling, oedeem, branderig gevoel
 - gelijkmatiger verdeeld
 - meestal graad 1-2
- Cave: vingerafdruk

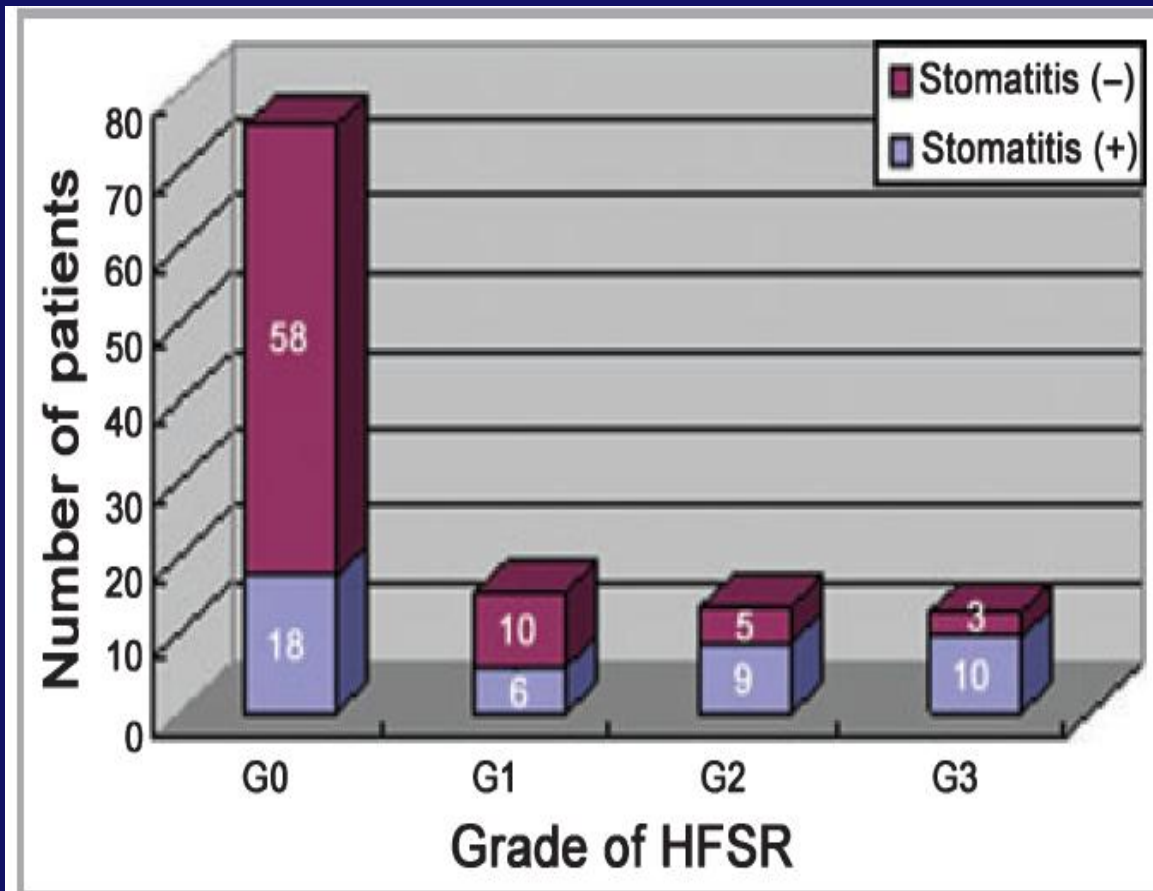


Fig 5. Number of patients with stomatitis within each hand-and-foot skin reaction (HFSR) grade in patients treated with sunitinib.

Bron: WJ Lee, BJD 2009

Palmairplantair erythrodysesthesie syndroom:

Deze aandoening kenmerkt zich door roodheid, aanmerkelijk ongemak, zwelling en tintelingen in de handpalmen of voetzolen.

	Graad 1	Graad 2	Graad 3
Palmairplantair erythrodysesthesie syndroom	Minimale huidveranderingen of dermatitis (bv. erytheem, oedeem of hyperkeratose) <u>zonder pijn</u>	Huidveranderingen (bv. vervellen, blaren, bloeden, oedeem of hyperkeratose) <u>met pijn</u> ; beperking van de <u>instrumentele ADL</u>	Ernstige huidveranderingen (bv. vervellen, blaren, bloeden, oedeem of hyperkeratose) <u>met pijn</u> ; beperking van de <u>zelfzorg m.b.t. ADL</u>



Vermijden:

- heet water (afwassen, langdurig douchen, hete baden)
- te veel druk op de voeten (joggen, aerobics, wandelen, springen, strakke schoenen, hoge hakken)
- gereedschap gebruiken waarmee met de hand druk moet worden uitgeoefend op een hard oppervlak (tuingereedschap, huishoudelijk gereedschap, keukenmessen)
- wrijven, vooral stevig wrijven (aanbrengen van lotion, massage)

Wel doen:

- koelen met een ijskompres, 15-20 minuten per keer (als de chemotherapeutische middelen dit toelaten, bv. niet mogelijk met oxaliplatine)

Paronychia

NCI-CTCAE v4.0:

Periunguale inflammatie: infectie van het zachte weefsel rond de nagel





Extra maatregelen:

- hydratatie: dikke crèmes/zalven: Eucerin®, Bepanthen®,
of crèmes met ureum 10% of hoger
- koude kompressen: indien chemo geen contra-indicatie;
start 15 min. voor toediening tot 15 min. erna
- pijn: pijnmedicatie oraal
- Infectie: - antiseptische baden: week vingers/tenen
elke avond in een oplossing van witte azijn
verdund met een gelijke hoeveelheid
kraanwater; 15 min.
- lokale antibiotica



Complicatie: erg gevoelig voor infectie!!

Symptomen: objectief: rood, ontstoken, afscheiding; lijkt op een ingegroeide teen-/vingernagel

subjectief: (erg) pijnlijk

	Graad 1	Graad 2	Graad 3
Paronychia	<u>Oedeem of erytheem</u> van de nagelwal; <u>disruptie</u> van de nagelriem	Lokale behandeling geïndiceerd; orale behandeling geïndiceerd (bijv. antifungaal of antiviraal antibioticum; <u>oedeem of erytheem</u> van de nagelwal met pijn; gaat gepaard met <u>afvloed of loslating nagelplaat</u> ; beperking van de <u>instrumentele ADL</u>	Chirurgische ingreep of iv antibiotica zijn ***NIET*** geïndiceerd; beperking van de <u>zelfzorg m.b.t. ADL</u>



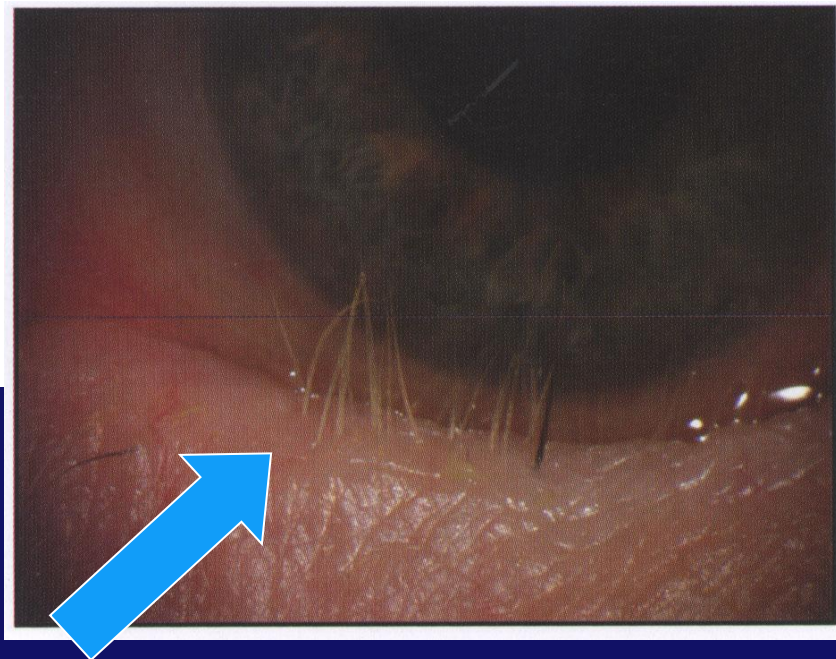
- Plastic applicatiestick
- 75% zilvernitraat, 25% kaliumnitraat
- unieke plastic applicator geeft flexibiliteit
- geautomatiseerde productie zorgt voor vaste hoeveelheid zilvernitraat op de applicator
- verpakt in een afgesloten buis ter bescherming tegen vocht
- receptgeneesmiddel
- 5 jaar houdbaar
- 13 euro per buis (100 stuks)
- 100 applicators/buis



Slijmvliezen

NCI-CTCAE v4.0:

ogen, mond, neus, genitaliën, darmen



Oogleden

- blefaritis
- meibomitis
- trichomegalie

Oogbol (hoornvlies/slijmvlies)

- traanfilm veranderingen (DTS)
- droge ogen
- conjunctivitis
- corneale erosie
- iridocyclitis

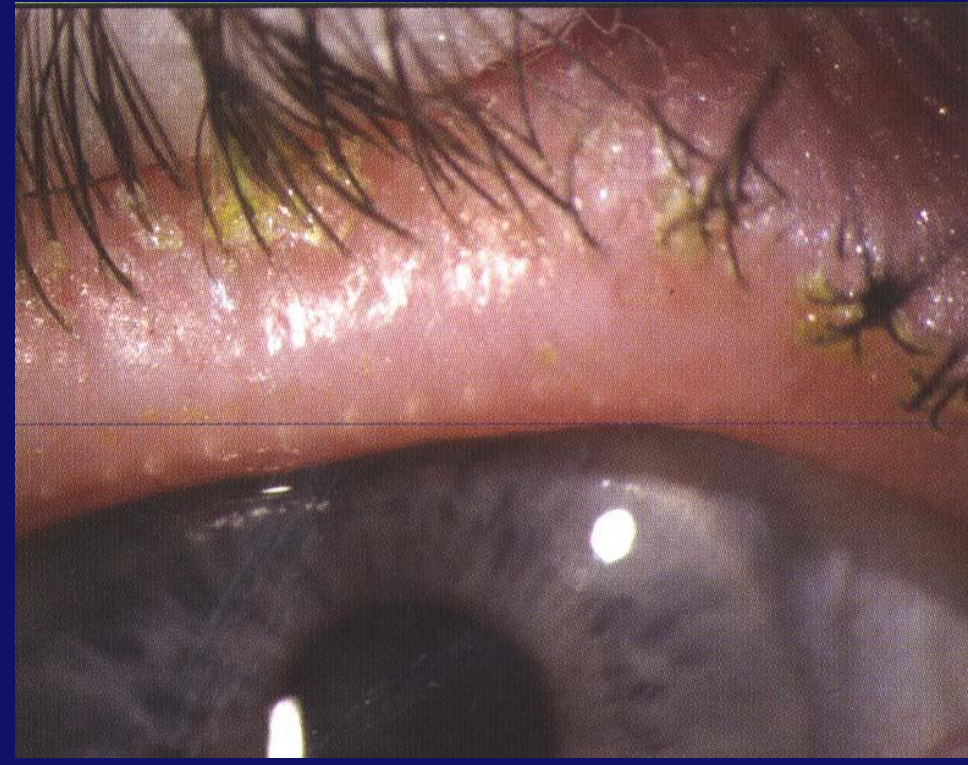


traanvocht: water, verschillende eiwitten
(o.a. het lysozym, een bacterieoplossend enzym)
en slijmhoudende componenten

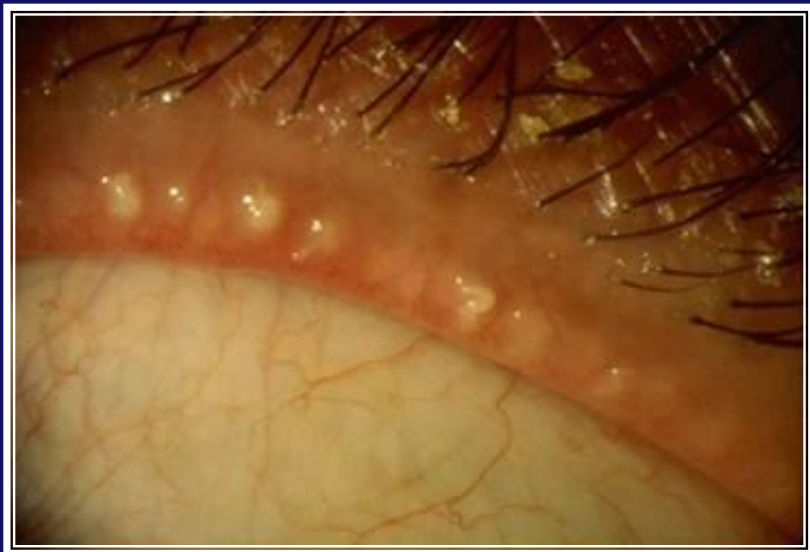
Behandeling

- patiënten instructie: melden oogklachten
- oogdruppels: kunsttranen (bv. duratears®)
- geen contactlenzen
- ernstige symptomen: dosisaanpassing of onderbreking behandeling
- druppels of zalven via de oogarts

Trichomegaly



wimpers niet knippen maar epilieren, bij voorkeur via oogarts i.v.m. inspectie oogbol



Kenmerken

- jeuk
- irritatie
- soms rood oog
- zandkorrel gevoel
- brandend gevoel
- droge ogen
- milde lichtgevoeligheid

Behandeling

Locale en orale antibiotica (tetracycline, doxycycline of erythromycine)



- Indien reflex goed: op indicatie naar oogarts
- Indien reflex traag: meteen verwijzing oogarts!

**Bij twijfel:
doorverwijzing oogarts!**

Objectief

- erytheem van het slijmvlies, laesies mondhoeken
- afteuze stomatitis: cluster ulceraties; ovale, ondiepe pijnlijke laesies met een grijsachtig-wit centrum en een erythemateus, onregelmatig randhalo
- infecties

Subjectief

- pijn, branderig gevoel, gevoelig mond-slijmvlies
- klachten zonder zichtbare laesies
- lastig met eten/smaakverandering



*****gericht op voorkomen infecties*******Beleid:**

- mondhygiëne volgens richtlijnen (ONS, EONS, MASCC, enz.)
- fluoride arme tandpasta; vaseline voor mondhoeken
- dieetaanpassingen, alcohol en scherpe kruiden vermijden, verhoogde vochtintake
- geen alcoholbevattende antiseptische mondspoelingen

Extra maatregelen:

pijn: pijnstilling (paracetamol, NSAID)

droge mond: vochtintake omhoog, kauwgom/-bonbon
(verhoogt de speekselproductie)

slikklachten: verdovende gel (Lidocaine) voor het eten



Standaard behandeling

- Lokale sterk werkzame corticosteroïden
 - Dexamethason (0,1 mg/ml)
 - Clobetasol gel (0,05%)
- Lokale niet-steroïdale anti-inflammatoire
 - Amlexanox 5% orale pasta
- Lokale anesthesie
 - mondspoelingen
 - viskeus lidocaine (2%)

Behandeling van targeted therapie geassocieerde esophageale ulceraties

- Hoge dosis prednison

Behandeling van graad 2 of hoger stomatitis

- Dosis reductie van targeted therapie

Behandeling van terugkerende ulceraties

- Intensieve lokale corticosteroïden (steroïdmondspoeling (Kenacort A of Clobetasol))
- overweeg systemische therapie (bv. pentoxifylline, colchicine, azathioprine)

Potter Pilotte A, CJON 2011



Kenmerken

- verandering in consistentie en frequentie
- lokale irritatie/ hemorroïden
- aanvang: snel, 2-5 dagen
- herstel: snel na staken therapie, niet altijd volledig

Maatregelen

- contact opnemen bij veranderingen
- loperamide recept ter beschikking
- 8-10 grote glazen heldere vloeistoffen per dag
- dieetvoorschriften:
 - geen gekruid en gefrituurde voeding, alcohol, grapefruitsap, etc.
 - frequent kleine maaltijden/vezelrijke voeding: volkoren brood, ontbijtkoek, muesli.
 - BRAT dieet: bananen, rijst, appelmoes, toast
- staken laxantia

	1	harde, losse keutels, noot-achtig (lastig om te ontlasten)
	2	worstvormig, samengekleefde keutels
	3	worstvormig, brokkelig
	4	worstvormig, glad en zacht
	5	zachte stoelgang, scherpe contouren
	6	zacht/zeer zacht met onduidelijke contouren
	7	waterige ontlasting, zonder structuur, volledig vloeibaar

Bron: Bristol Stool Chart

<p>graad 1 toename van < 4 x/24 uur/ baseline; stoma: milde toename</p>	<ul style="list-style-type: none"> • direct beginnen met loperamide (Imodium®) 2 mg: 2 capsules à 2 mg, vervolgens 2 mg om de 2 uur tot 12 uur na de laatste waterige stoelgang, inname loperamide maximaal 2 x 24 uur. • <u>dieetvoorschriften:</u> geen gekruid en gefrituurde voeding, alcohol, grapefruitsap, etc. frequent kleine maaltijden/vezelrijke voeding: volkoren brood, ontbijtkoek, muesli. BRAT dieet: bananen, rijst, appelmoes, toast • <u>voldoende vocht- en elektrolyten inname:</u> Cave dehydratie: 8-10 grote glazen heldere vloeistoffen per dag • <u>staken laxantia</u> • mocht de klacht hierna nog bestaan dan volgt overleg met behandeld arts. Evtl. opname voor parenterale ondersteuning (rehydratie, alternatieve behandeling van diarree).
<p>graad 2 toename van 4-6 x/24 uur/ baseline; stoma: matige toename</p>	<ul style="list-style-type: none"> • beleid als bij graad 1 • <u>onderbreek</u> behandeling met targeted therapie tot graad 0-1 <u>alleen indien ingezet diarree beleid niet voldoende effect heeft</u>
<p>graad 3 toename > 7 x/24 uur/ baseline; incontinentie; opname; stoma: ernstige toename; ADL gelimiteerd</p>	<ul style="list-style-type: none"> • beleid als bij graad 1 • en: <u>onderbreek</u> behandeling met targeted therapie tot graad 0-1
<p>graad 4 levensbedreigend</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>stop</u> behandeling met targeted therapie



Kenmerken

- erytheem
- papels en pustels
- jeuk
- korsten
- afscheiding
- bloed (neuzen)

Extra maatregelen

- altijd een kweek nemen: meestel infectieus!!!
- tot uitslag bekend is: Miconazolnitraat: 20 mg/g; daarna volgens uitslag kweek

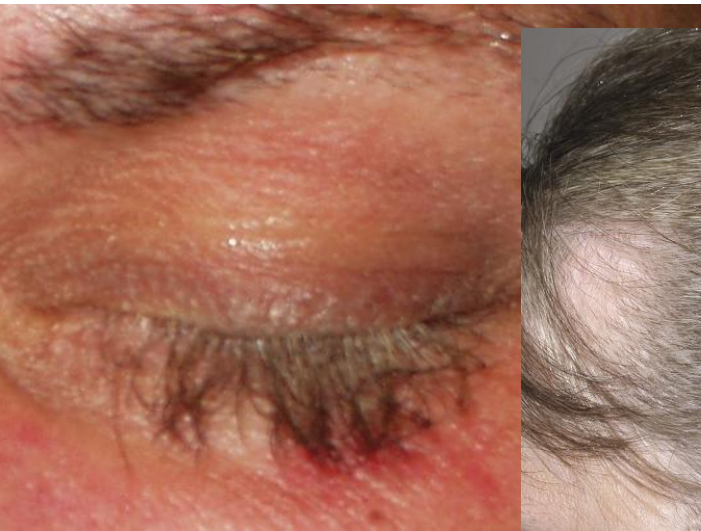
Overige huidveranderingen

huidverkleuringen & telangiectasieën



Haarveranderingen

groei & kleur



- Ouwerkerk J, Boers-Doets CB, Best practices in the management of toxicities related to anti-EGFR agents for metastatic colorectal cancer, *Eur J Oncol Nurs.* 2010 (4):337-49
- Boers-Doets CB, Ouwerkerk J, Schrama NAWP, Galimont AFS, Management skin-, hair-, nail-, and eye reactions targeted therapy: comprehensive – not complex [Management huid-, haar- nagel- en oogreacties targeted therapie: veelomvattend - maar niet complex], *Oncologica* 2010;2: 21-24
- Balagula Y, Garbe C, Myskowski P, Hauschild A, Rapoport BL, Boers-Doets CB, Lacouture ME, Clinical Presentation and Management of Dermatologic Toxicities of Epidermal Growth Factor Inhibitors: *Int J Dermatol.* 2011 Feb;50(2):129-46.
- Edmonds K, Hull D, Spencer-Shaw A, Koldenhof J Chrysou M, Boers-Doets C, Molassiotis A: Strategies for assessing and managing the adverse events of sorafenib and other targeted therapies in the treatment of renal cell and hepatocellular carcinoma: Recommendations from a European task group, *YEJON*, article in press
- Lacouture ME, Maitland ML, Segaert S, et al.: A proposed EGFR inhibitor dermatologic adverse event-specific grading scale from the MASCC skin toxicity study group. *Support Care Cancer*, 2010
- Wagner LI, Lacouture ME: Dermatologic toxicities associated with EGFR inhibitors: the clinical psychologist's perspective. Impact on health-related quality of life and implications for clinical management of psychological sequelae. *Oncology (Williston Park)* 21:34-36, 2007
- Wu PA, Balagula Y, Lacouture ME, Anadkat MJ. Prophylaxis and treatment of dermatologic adverse events from epidermal growth factor receptor inhibitors, *Curr Opin Oncol*, DOI:10.1097/CCO.0b013e3283474063
- Eilers RE, Jr., Gandhi M, Patel JD, et al.: Dermatologic infections in cancer patients treated with epidermal growth factor receptor inhibitor therapy. *J Natl Cancer Inst* 102:47-53, 2010
- Joshi SS, Ortiz S, Witherspoon JN, et al.: Effects of epidermal growth factor receptor inhibitor-induced dermatologic toxicities on quality of life. *Cancer*, 2010
- Lacouture ME, Mitchell EP, Piperdi B, et al.: Skin Toxicity Evaluation Protocol With Panitumumab (STEPP), a Phase II, Open-Label, Randomized Trial Evaluating the Impact of a Pre-Emptive Skin Treatment Regimen on Skin Toxicities and Quality of Life in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*, 2010
- Potter-Pilotte A, Hohos MB, Polson KMO, Huftalen TM, Treister N: Managing Stomatitis in Patients With mTOR Inhibitors. *CJON*, 2011, 15(5): E83-E98



INTERNATIONAL SOCIETY
of
ORAL ONCOLOGY

SEE YOU AT MASCC/ISOO

INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON SUPPORTIVE CARE IN CANCER

NYC, NY, June 28-30, 2012

SUPPORTIVE CARE MAKES
EXCELLENT CANCER CARE **POSSIBLE**

