

Doelgerichte therapie-geassocieerde mucocutane bijwerkingen: de BeCet- en COMTT-studie

Targeted therapy associated mucocutaneous reactions: the BeCet and COMTT study

C.B. Boers-Doets, A.A. Kaptein, J.A.C. Brakenhoff, J.W.R. Nortier en A.J. Gelderblom

Samenvatting

Doelgerichte ('targeted') therapieën zoals epidermale groeifactorreceptorremmers, 'multi-targeted' tyrosinekinaseremmers en 'mammalian target of rapamycin' (mTOR)-remmers hebben alle in meer of mindere mate mucocutane bijwerkingen ('adverse events'; mcAE's) gemeen. Papulo-pustulaire huiduitslag, hand-voethuidreactie en stomatitis zijn de meest hinderlijke bijwerkingen. Op dit moment ontbreekt wetenschappelijke onderbouwing voor een gedegen beleid voor mcAE's en kennis betreffende het effect van mcAE's op de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven ('quality of life'; QOL) en therapietrouw. Het esthetische ongemak, dat vaak gepaard gaat met jeuk of een pijnlijke huid of nagels, kan leiden tot een verminderde QOL en tot dosisreductie of onderbreking van de kankerbehandeling. Omdat tot op

heden zeer beperkt gecontroleerde studies zijn uitgevoerd op grond waarvan onderbouwde adviezen voor deze mcAE's kunnen worden geformuleerd, hebben wij 2 klinische studies opgezet. De eerste klinische studie is de BeCet-studie. Dit is een gerandomiseerd dubbelblind fase III-onderzoek naar dexpanthenolcrème (Bepanthen®) versus cetomacrogolcrème voor de preventie van papulo-pustulaire eruptie bij patiënten die worden behandeld met EGFR's (NCT01136005).

De tweede klinische studie is de COMTT-studie, een gerandomiseerd dubbelblind cross-over fase III-onderzoek met calciumfosfaatmondspoeling (Caphosol®) in vergelijking met NaCl 0,9% mondspoeling naar het verminderen van orale klachten bij patiënten die worden behandeld met doelgerichte therapie (NCT01265810). (*Ned Tijdschr Oncol 2013;10:343-7*)

Summary

Targeted therapies such as epidermal growth factor receptor inhibitors, multi-targeted tyrosine kinase inhibitors and mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors have, to a greater or lesser extent, mucocutaneous adverse events (mcAEs) in common. Papulopustular rash, hand-foot skin reaction, and stomatitis are the most serious adverse events. At present, evidence of the effectiveness of the management options for mcAEs is

lacking, and the effect of the mcAEs on health related quality of life (HRQoL) and adherence remains poorly understood. The aesthetic discomfort, which is frequently associated with itching or painful skin or nails, can lead to a decreased HRQoL and to dose reduction or discontinuation of anticancer treatment. As up till now the number of controlled studies from which evidence based advice for these mcAEs can be formulated, is

Auteurs: mw. drs. C.B. Boers-Doets, onderzoeker en promovendus, afdeling Klinische Oncologie, Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC), dhr. prof. dr. A.A. Kaptein, medisch psycholoog, afdeling Medische Psychologie, LUMC, dhr. J.A.C. Brakenhoff, internist-oncoloog, afdeling Oncologie, Waterlandziekenhuis, dhr. prof. dr. J.W.R. Nortier, internist-oncoloog, afdeling Klinische Oncologie, LUMC, dhr. prof. dr. A.J. Gelderblom, internist-oncoloog, afdeling Klinische Oncologie, LUMC. Correspondentie graag richten aan mw. drs. C.B. Boers-Doets, onderzoeker en promovendus, afdeling Klinische Oncologie, postzone K1-P, Leids Universitair Medisch Centrum, Postbus 9600, 2300 RC Leiden, tel.: 071 526 34 86, e-mailadres: c.b.boers-doets@lumc.nl en a.j.gelderblom@lumc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: Bayer, Eusa Pharma.

Trefwoorden: calciumfosfaat, doelgerichte therapie, dexpanthenol, FACT-EGFR-18, mucocutane bijwerkingen, QOL

Key words: calciumphosphate, dexpanthenol, FACT-EGFR-18, HRQOL, mucocutaneous reactions, targeted therapy

very limited, we established 2 clinical studies. The first clinical trial is the BeCet trial. This is a phase III randomized double-blind trial of dexpantenol (Bepanthen®) cream versus cetomacrogol cream in the prevention of papulopustular eruption in patients receiving EGFRIs

(NCT01136005). The second clinical trial is the COMTT trial, a phase III randomized double-blind cross-over trial of supersaturated calcium-phosphate rinse (Caphosol®) versus NaCl 0.9% in the relief of oral complaints in patients receiving targeted therapy (NCT01265810).

Inleiding

Doelgerichte ofwel 'targeted' therapie (TT)-geassocieerde mucocutane bijwerkingen ('adverse events'; mCAEs) aan huid, haar, nagels, slijmvliezen van ogen, neus, mond en genitaliën komen frequent voor bij mensen met kanker die worden behandeld met TT. Veelal betreft het bijwerkingen die wij van chemo-, hormoon- en radiotherapie kennen, maar ook geheel nieuwe AE's manifesteren zich bij deze vorm van behandeling. Qua verloop lijken de mCAE's meer op de bijwerkingen die optreden bij hormoontherapie dan bij chemo- of radiotherapie. Na de eerste 12 weken zijn de meeste mCAE's op hun retour en blijven 1 of 2 mCAE's over die weliswaar behandeling, maar over het algemeen geen dosisaanpassingen behoeven.

Tussen chemo-, hormoon- en radiotherapie en TT-geassocieerde mCAE's bestaan grote overeenkomsten, maar ook grote verschillen. Een bijwerking van chemotherapie is bijvoorbeeld het hand-voetsyndroom, terwijl TT een hand-voethuidreactie als bijwerking kent.¹ Bij het hand-voetsyndroom verergeren de klachten bij blootstelling aan warmte en koude, terwijl bij de hand-voethuidreactie ('hand-foot skin reaction'; HFSR) de klachten door koelen juist afnemen. Orale mucositis, per definitie gekoppeld aan chemo- of radiotherapie, ontwikkelt zich anders dan TT-geassocieerde stomatitis. Om dit verschil herkenbaarder te maken is bijvoorbeeld voor 'mammalian target of rapamycin' (mTOR)-remmers de term mTOR-'inhibitor'-geassocieerde stomatitis (mIAS) geïntroduceerd.² De term acneïforme 'rash' verwijst naar acne vulgaris, veroorzaakt door een vette huid. De papulopustulaire 'rash' die bij TT wordt gezien, ontstaat juist bij een droge huid. Niet alleen de terminologie is anders, maar ook de beoordeling en gradering vragen om aanpassingen. De orale mucositis score bijvoorbeeld is ontwikkeld om orale pijn en orale inname te scoren, niet de afteuze ulceraties die bij mTOR-remmers worden gezien. Zonder adequate diagnose is het lastig om de juiste behandelstrategieën te vinden en toe te passen. De verschillende TT's veroorzaken weliswaar classespecifieke bijwerkingen en worden beïnvloed door de persoonlijke kenmerken van de patiënt, de behandeling van elke afzonderlijke bijwerking is desondanks hetzelfde. Een droge huid bij een mTOR-remmer vraagt bijvoorbeeld

om dezelfde behandeling als een EGFR-remmer-geassocieerde droge huid, echter de frequentie en duur van de behandeling kunnen verschillen.

De mCAE's zijn goed te behandelen indien er in een vroeg stadium adequaat op wordt gereageerd. Doel van het onderzoek is om de diagnostiek en gradering van de mCAE's en interventies die kunnen bijdragen aan het reduceren van de ernst en duur van de mCAE's wetenschappelijk te onderbouwen.

Meetinstrumenten gebruikt in de studies

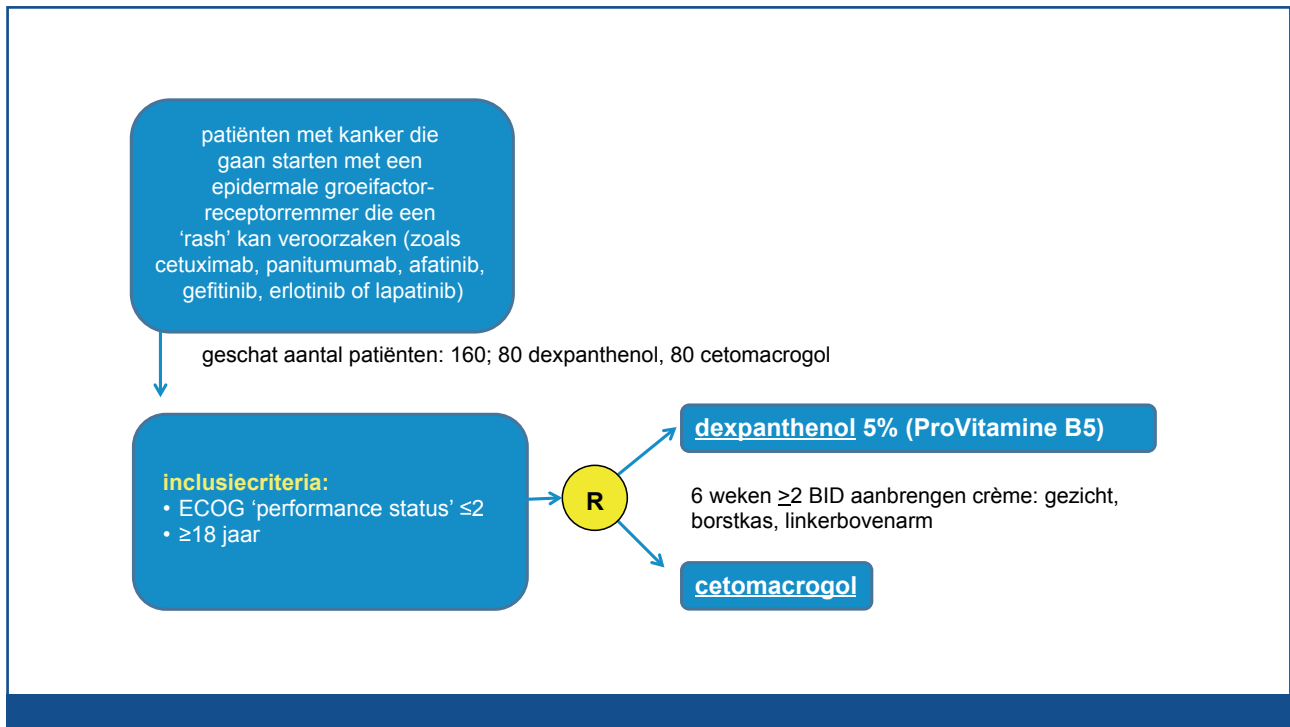
Het in dit artikel beschreven onderzoek bestaat onder andere uit 2 prospectief gerandomiseerde klinische studies, de BeCet- en de COMTT-studie. Om het effect van de verschillende behandelingen adequaat te kunnen meten, zijn vooraf aan de klinische studies specifieke meetinstrumenten ontwikkeld voor bijwerkingen van TT. De mCAE's worden samen onderzocht, omdat een relatie is aangetoond tussen huid- en slijmvliesreacties.^{2,3}

De FACT-EGFRI-18-vragenlijst

Behoud van de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven ('quality of life'; QOL) is van groot belang voor patiënten met kanker, zeker gezien het vaak continue karakter van de behandeling. Een daling van de QOL zal vaak leiden tot het onderbreken of stoppen van de therapie, waardoor het therapeutische effect van de behandeling afneemt.⁴ Om QOL geassocieerd met deze mCAE's te kunnen meten, is de dermatologiespecifieke 'Functional Assessment of Cancer Therapy Questionnaire for Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors-18' (FACT-EGFRI-18) vertaald en linguïstisch gevalideerd.⁵⁻⁷ Deze vragenlijst wordt nu formeel gevalideerd in de BeCet-studie.

DERETT

DERETT-P is een symptoomdagboek (DERmatologische REacties Targeted Therapie voor Patiënten), dat de symptomen simultaan meet met de vragenlijst voor de hulpverlener (DERETT-H). Hierin wordt ook vastgelegd van welke klachten patiënten het meest hinder hadden, welke behandel mogelijkheden zij hebben ingezet en of deze effectief waren.



Figuur 1. Opzet BeCet-studie.

mIAS-schaal

mTOR-remmer-geassocieerde stomatitis (mIAS) is een dosislimiterende bijwerking van mTOR-remmers. Zelfs kleine ulceraties kunnen aanzienlijke pijn veroorzaken en van invloed zijn op de QOL. Meetinstrumenten ontwikkeld voor conventionele orale mucositis zijn niet specifiek genoeg om mIAS te scoren en leiden tot onbedoelde dosisaanpassingen.⁸ Volgens de mIAS-schaal wordt een dosisaanpassing pas toegepast als een laesie ondanks behandeling na 7 dagen nog steeds klachten veroorzaakt.⁹ Doordat de mIAS-schaal de ernst van de mIAS nauwkeuriger meet, kunnen beslissingen betreffende dosisaanpassingen gefundeerd worden genomen.

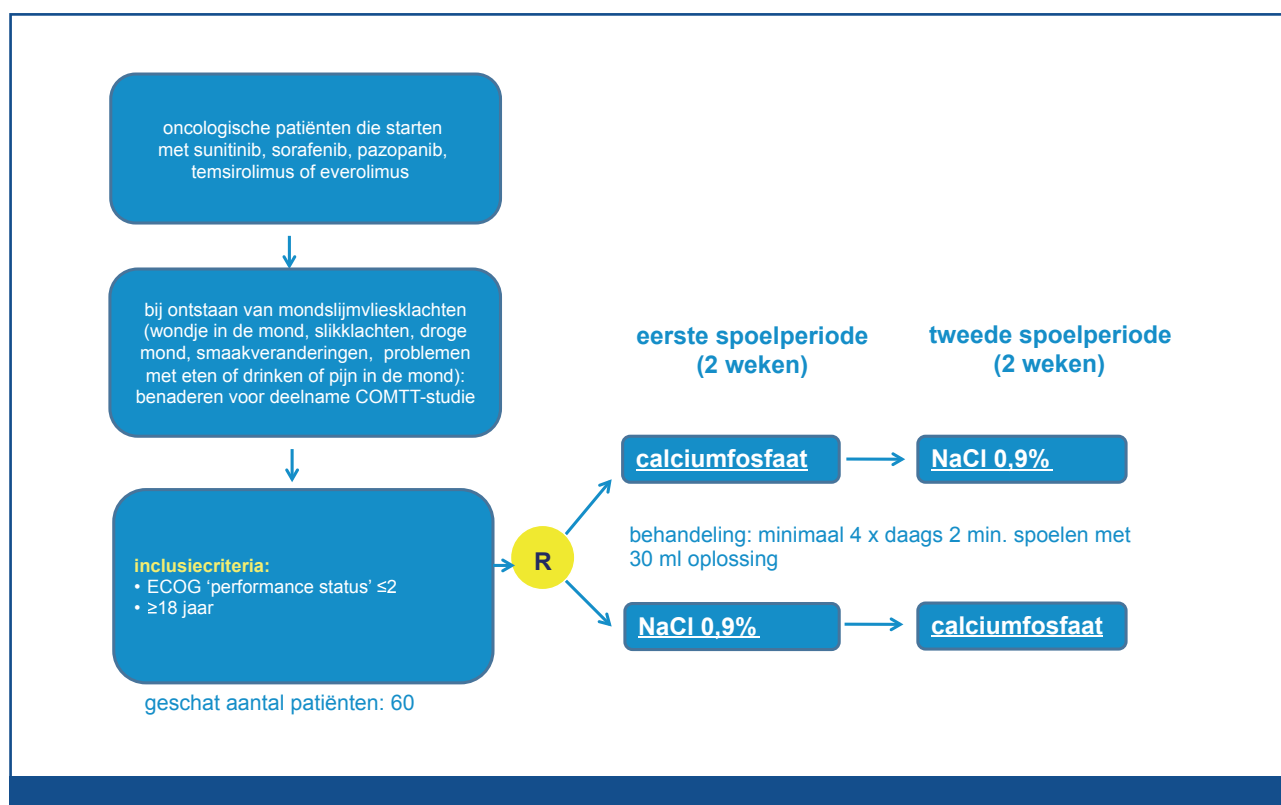
BeCet-studie

Voor deze dubbelblinde studie worden in 12 Nederlandse centra patiënten gerekruteerd die gaan starten met EGFRi's, zoals cetuximab, panitumumab, afatinib, gefitinib, erlotinib of lapatinib, die huiduitslag kunnen veroorzaken. mCAE's komen voor bij 30-100% van de patiënten gedurende de behandeling met een EGFRi. Dexamethenol-crème (Bepanthen®) is uitgebreid getest op zijn eigenschappen om acute bestraling-geïnduceerde huidreacties, luieruitslag, handdermatitis, graft-donorsite wondgenezing en brandwonden te verminderen.¹⁰⁻¹³ Wij veronderstellen dat deze huidherstellende mogelijkheden ook deze vorm van mCAE's kunnen verminderen. Doel van deze studie is het bepalen van het preventieve effect van dexamethenol op het verminderen van de incidentie van graad

≥ 2 papulo-pustulaire 'rash', QOL en therapietrouw gedurende de 6 weken durende huidbehandelperiode (zie *Figuur 1*). Wij verwachten met een 'power' van 80% een 27% reductie van graad ≥ 2 'rash' in de Bepanthen-groep te vinden. Gebruikmakend van de Nederlandse FACT-EGFRi-18-vragenlijst wordt het effect van de mCAE's op QOL onderzocht. Tevens wordt de FACT-EGFRi-18 formeel gevalideerd en het symptoomscore-dagboek (DERETT) op toepasbaarheid getoetst. Ook de invloed van mCAE's op de therapietrouw wordt in deze studie onderzocht.

COMTT-studie

De tweede dubbelblinde klinische studie richt zich op mensen met kanker die met sunitinib, sorafenib, pazopanib, temsirolimus of everolimus worden behandeld en als gevolg van deze behandeling mondslijmvliesklachten ontwikkelen. Beschadigd mondslijmvlies treedt op bij 4-44% van de patiënten die met TT worden behandeld.⁸ Beschadigd mondslijmvlies wordt gekenmerkt door een rode, gezwollen en soms verzweerde mond en tong. Dit kan erg pijnlijk zijn. De pijn kan een negatief effect hebben op het eten, drinken, spreken en op medicatie-inname. Uit de praktijk blijkt dat sommige patiënten hierom besluiten om eerder met de TT-behandeling te stoppen. Daarom wordt in deze studie door de patiënt geïnventariseerd welke orale klachten van invloed zijn op de therapietrouw: afteuze stomatitis, orale pijn, smaakveranderingen, slikklachten, moeite met orale in-



Figuur 2. Opzet COMTT-studie.

name, droge mond of andere orale klachten. Calciumfosfaatmondspoeling (Caphosol®) is effectief gebleken bij herstel van het mondslijmvlies.^{14,15} In de COMTT-studie wordt onderzocht of calciumfosfaatspoeling effectiever is dan de standaardspoeling met NaCl 0,9% (zie *Figuur 2*). Zestig patiënten zullen bij het eerste optreden van orale klachten 14 dagen lang 4 keer per dag spoelen met een van de 2 mondspoelingen. Bij heroptredende klachten zullen zij 14 dagen spoelen met de andere mondspoeling. Patiënten zijn zodoende hun eigen controle. Additioneel kunnen deelnemende patiënten - als er bij start van deze studie afteuze ulceraties in de mond aanwezig zijn - toestemming geven voor het biotyperen van deze laesies. Doel van het onderzoek is vast te stellen of calciumfosfaatspoeling in staat is om de ernst van de orale klachten te verminderen.

Omdat de 'Common Terminology Criteria for Adverse Events'-score (CTCAE) niet specifiek genoeg is om gedetailleerd de orale klachten te scoren, wordt de Aangepaste Vanderbilt Hoofd-halstumoren klachtenlijst-50v.2.0 (VHNS2.0)-score als primair eindpunt ingezet.¹⁶ Wij verwachten 0,8 punten verschil in de gemiddelde VHNS2.0-score ten gunste van de Caphosol-mondspoelperiode te vinden, hetgeen klinisch relevant is. Om de resultaten van deze studie met andere studies te kunnen vergelijken, worden de orale klachten tevens wekelijks door middel van de CTCAE gemeten. Ook de

incidentie van dosismodificaties vanwege TT-geassocieerde orale klachten wordt vastgelegd.

Participatie

Samenvattend veronderstellen wij met deze 2 prospectief gerandomiseerde onderzoeken de kennis en bewijslast van interventies gericht op TT-geassocieerde mcAE's naar een hoger plan te kunnen tillen en handreikingen te genereren om onnodige dosisaanpassingen te voorkomen. We verwachten hiermee uiteindelijk de kwaliteit van leven te verbeteren. Indien u interesse heeft om in een van de klinische studies te participeren, nodigen wij u hierbij uit om met ons contact op te nemen.

Referenties

- Gelderblom H, Van der Rhee JI, Ouwkerk J. Een man met blaren op handen en voeten. *Ned Tijdschr Geneesk* 2011;155(A3994).
- Sonis S, Treister N, Chawla S, et al. Preliminary characterization of oral lesions associated with inhibitors of mammalian target of rapamycin in cancer patients. *Cancer* 2010;116:210-5.
- Lee WJ, Lee JL, Chang SE, et al. Cutaneous adverse effects in patients treated with the multitargeted kinase inhibitors sorafenib and sunitinib. *Br J Dermatol* 2009;161:1045-51.
- 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)* 2007;21(11 Suppl 5):34-6.

5. Wagner LI, Rosenbaum SE, Gandhi M, et al. Development of a functional assessment of chronic illness therapy questionnaire to assess dermatology-related quality of life in patients treated with EGFR inhibitors: FACT-EGFRI. *J Clin Oncol* 2010;28[15s](suppl; abstr 9046).
6. Boers-Doets CB, Gelderblom H, Lacouture ME, et al. Translation and linguistic validation of the FACT-EGFRI-18 quality of life instrument from English into Dutch. *Eur J Oncol Nurs* 2013 Apr 6 [Epub ahead of print].
7. Boers-Doets CB, Gelderblom H, Lacouture ME. et al. Experiences with the FACT-EGFRI-18 instrument in EGFR-associated mucocutaneous adverse events. *Support Care Cancer* 2013;21:1919-26.
8. Boers-Doets CB, Epstein JB, Raber-Durlacher JE, et al. Oral adverse events associated with tyrosine kinase and mammalian target of rapamycin inhibitors in renal cell carcinoma: a structured literature review. *Oncologist* 2012;17:135-44.
9. Boers-Doets CB, Lalla RV. The mIAS Scale: a scale to measure mTOR inhibitor-associated stomatitis. *Support Care Cancer* 2013;21(S1):S140.
10. Girard P, Beraud A. Effect of Bepanthen ointment on the graft-donor site wound-healing model: double-blind biometrological and clinical study, with assessment by the patient versus the vehicle. *Nouv Dermatol* 1998;17:559-70.
11. Goujon C, Monchalain I, Sirvent A, et al. Study of the efficacy and tolerance of Bepanthen® Cream on irritant hand dermatitis: randomized, single-, then double blind study versus comparator. *Realités Thérapeutiques en Dermatologie-Vénérologie* 2001;107:81-90.
12. Putet G. Effect of Bepanthen® ointment on the prevention and treatment of diaper rash on premature and full-term babies. *Réalités Pédiatriques* 2001;63:33-8.
13. Ebner F, Heller A, Rippke F, et al. Topical use of dexpanthenol in skin disorders. *Am J Clin Dermatol* 2002;3:427-33.
14. Papas AS, Clark RE, Martuscelli G, et al. A prospective, randomized trial for the prevention of mucositis in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *BMT* 2003;31:705-12.
15. Singh ML, Papas AS. Long-term clinical observation of dental caries in salivary hypofunction patients using a supersaturated calcium-phosphate remineralizing rinse. *J Clin Dent* 2009;20:87-92.
16. Cooperstein E, Gilbert J, Epstein JB, et al. Vanderbilt Head and Neck Symptom Survey version 2.0: report of the development and initial testing of a subscale for assessment of oral health. *Head Neck* 2012;34:797-804.

Ontvangen 19 juli 2013, geaccepteerd 9 september 2013.