

Supportive Therapie & Lebensqualität in der GI-Onkologie 2010

Was muss man wissen ?

Ralf-Dieter Hofheinz

TagesTherapieZentrum am ITM & III. Medizinische Klinik
Universitätsmedizin Mannheim



Hand-Fuß-Syndrom

Hauttoxizität unter EGFR-Antagonisten

Studien

Lebensqualität und Hauttoxizität ?

Capecitabin

Häufigere Nebenwirkungen

- **Hand-Fuß-Syndrom** alle Grade ca. 50-65 % , schwer in ca. 5 - 25 %
- Durchfall (Diarrhoe) alle Grade ca. 45-65 % , schwer in ca. 5 - 15 %
- Übelkeit (Nausea) alle Grade ca. 35-45 % , schwer in ca. 2 - 6 %
- Mukositis / Stomatitis alle Grade ca. 35-70 % , schwer in ca. 1 - 20 %
- Erbrechen (Emesis) alle Grade ca. 18-33 % , schwer in ca. 1 - 4 %

Hand-Fuss-Syndrom

Hilft Pyridoxin (Vitamin B6) ?

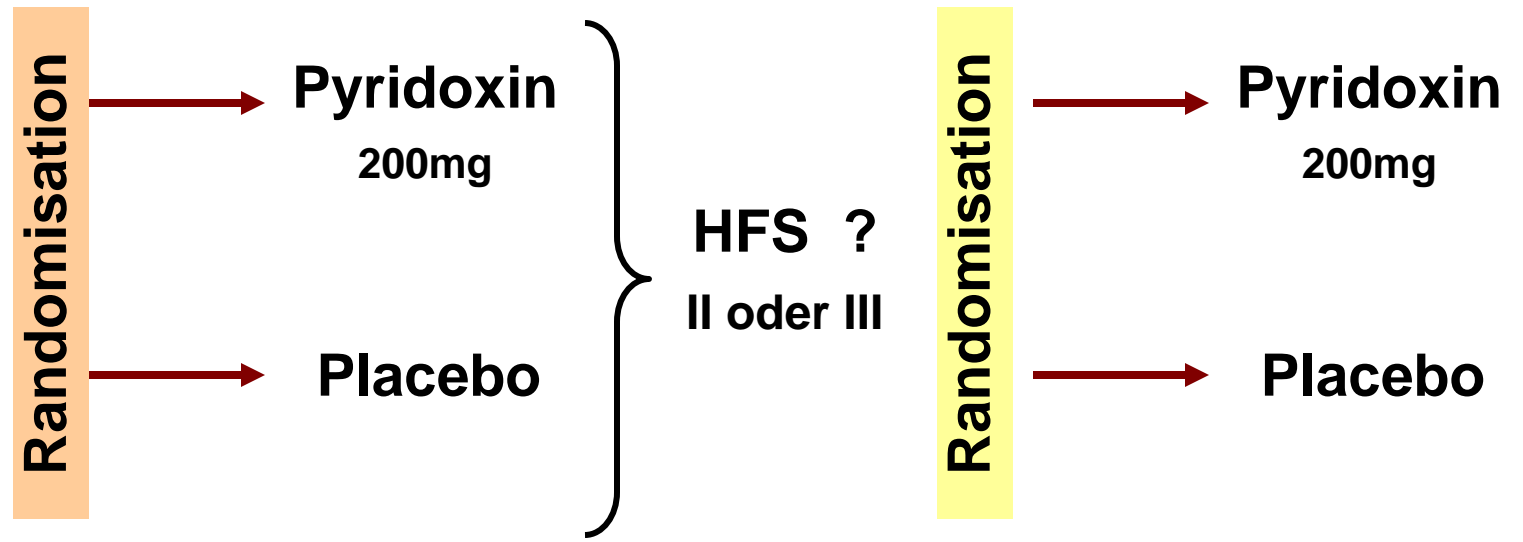
GI-Tumoren

Strata

Cape mono

Cape / Cisplatin

Cape / Doce / Cisplatin



Hand-Fuss-Syndrom

Hilft Pyridoxin (Vitamin B6) ?

GI-Tumoren

Strata

Cape mono

Cape / Cisplatin

Cape / Doce / Cisplatin

Randomisation



Pyridoxin
200mg

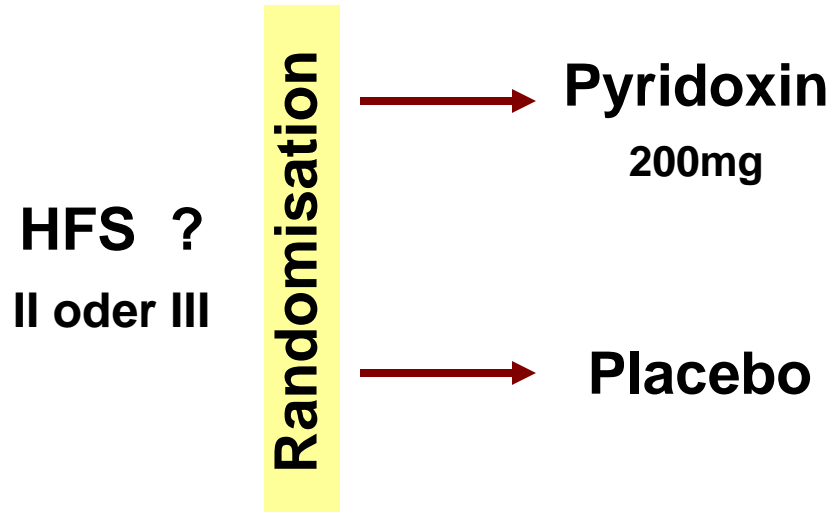


Placebo

	Pyridoxin	Placebo
Patienten	n = 180	n = 180
HFS II-III	32 %	31 %
Mediane Zyklen bis HFS II-III	3	3
Mittlere Cape Dosis bis HFS II-III	259.808 mg/m ²	221.157 mg/m ²

Hand-Fuss-Syndrom

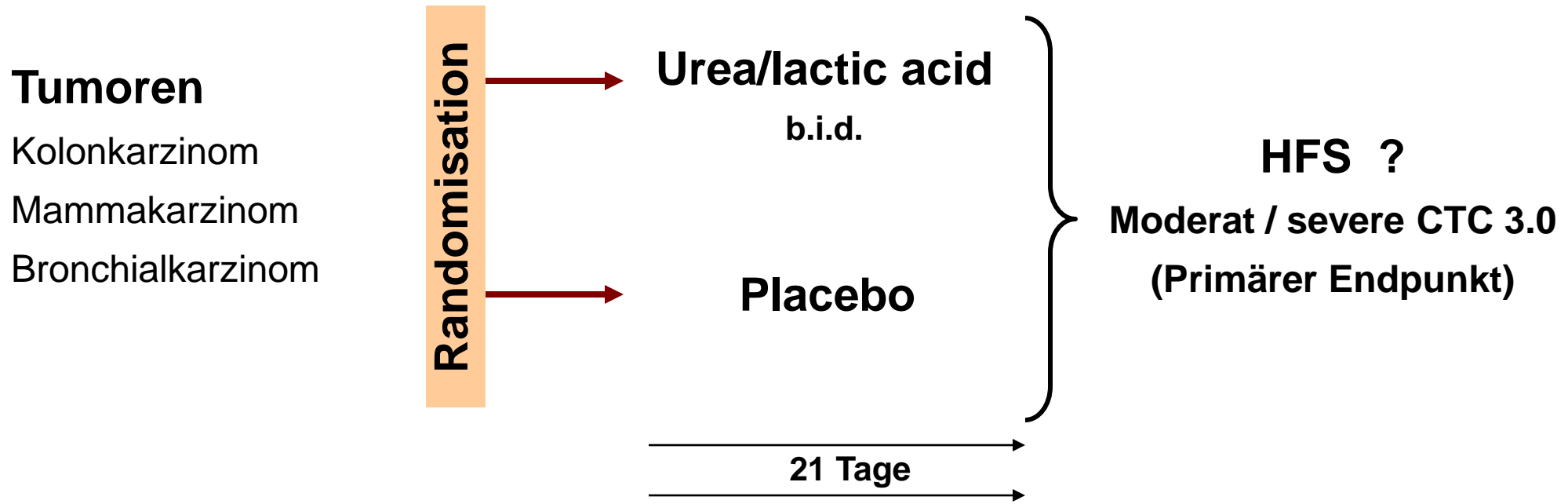
Hilft Pyridoxin (Vitamin B6) ?



	Pyridoxin-naive Patienten
Pyridoxin-naive mit HFS II-III	n = 55
Randomisiert	n = 44
Improvement Verum vs Placebo	43 vs 48 %

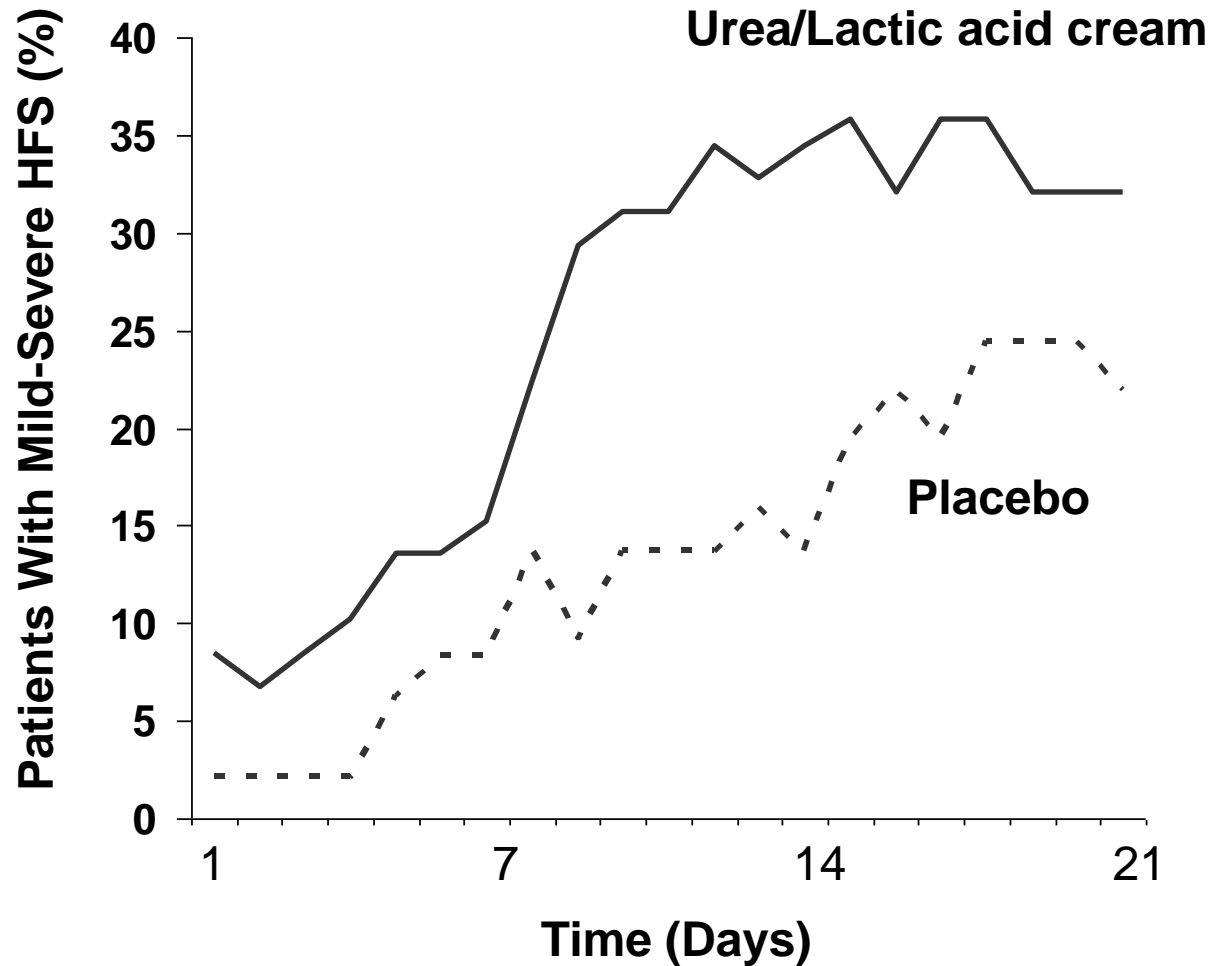
Hand-Fuss-Syndrom

Hilft Urea-Handcreme ? Randomisierte, doppel-blinde Phase-III Studie



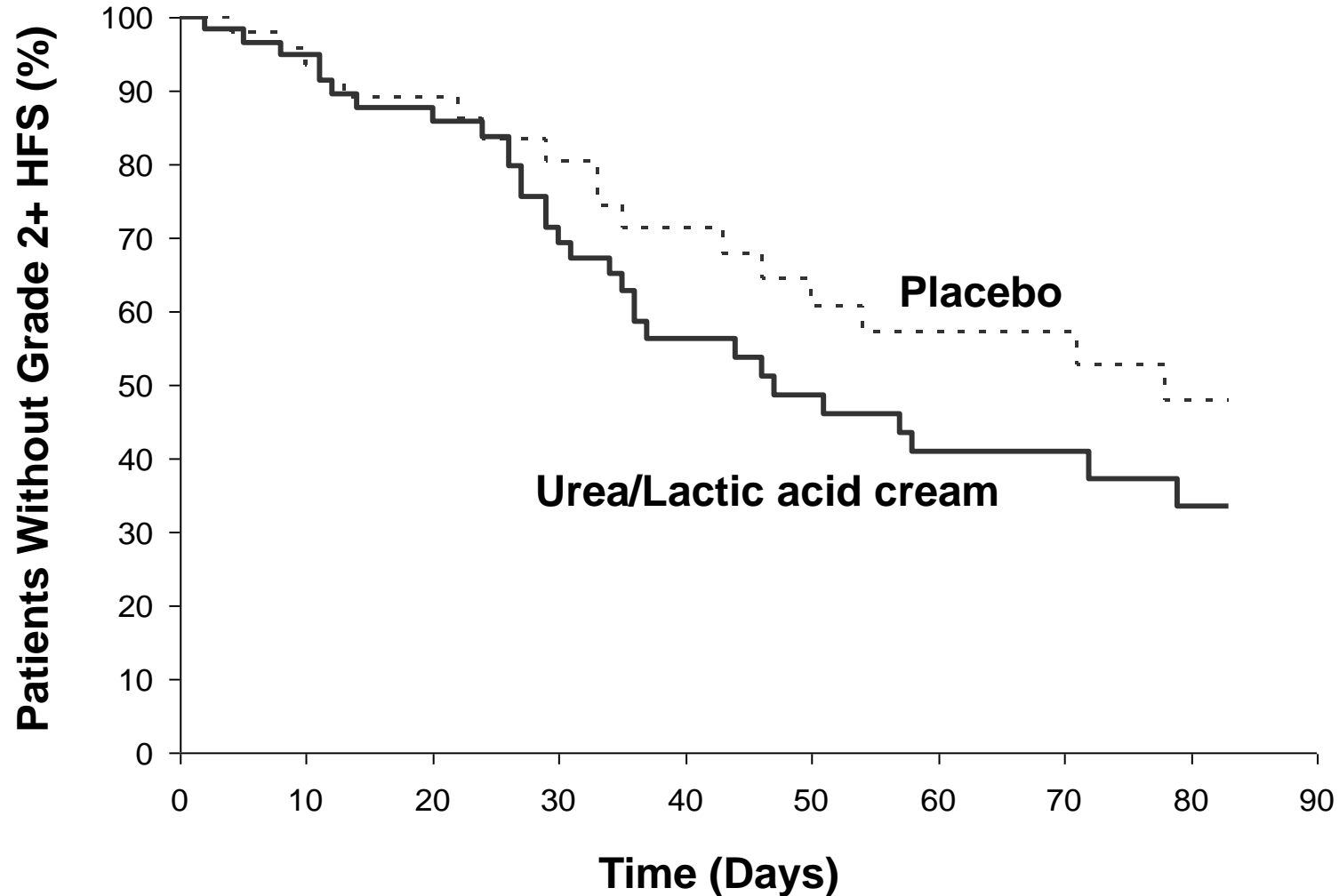
Hand-Fuss-Syndrom (HFS)

Patient-reported daily HFS during cycle 1 (days 1 – 21)



Hand-Fuss-Syndrom (HFS)

Time to grade 2+ patient self-reported HFS

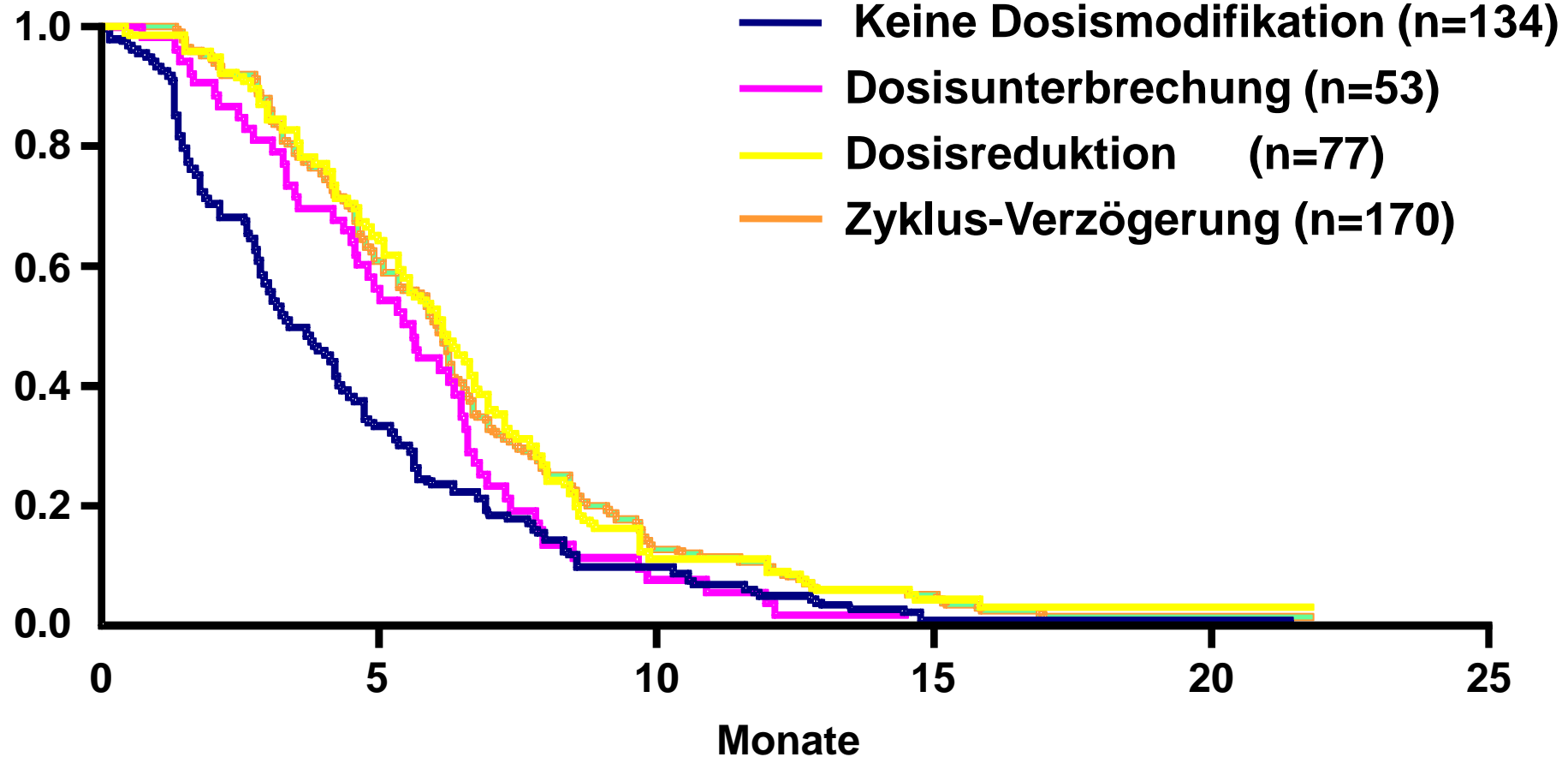




Capecitabin Dosismodifikationen in NO16967

Kein nachteiliger Einfluss auf das PFS

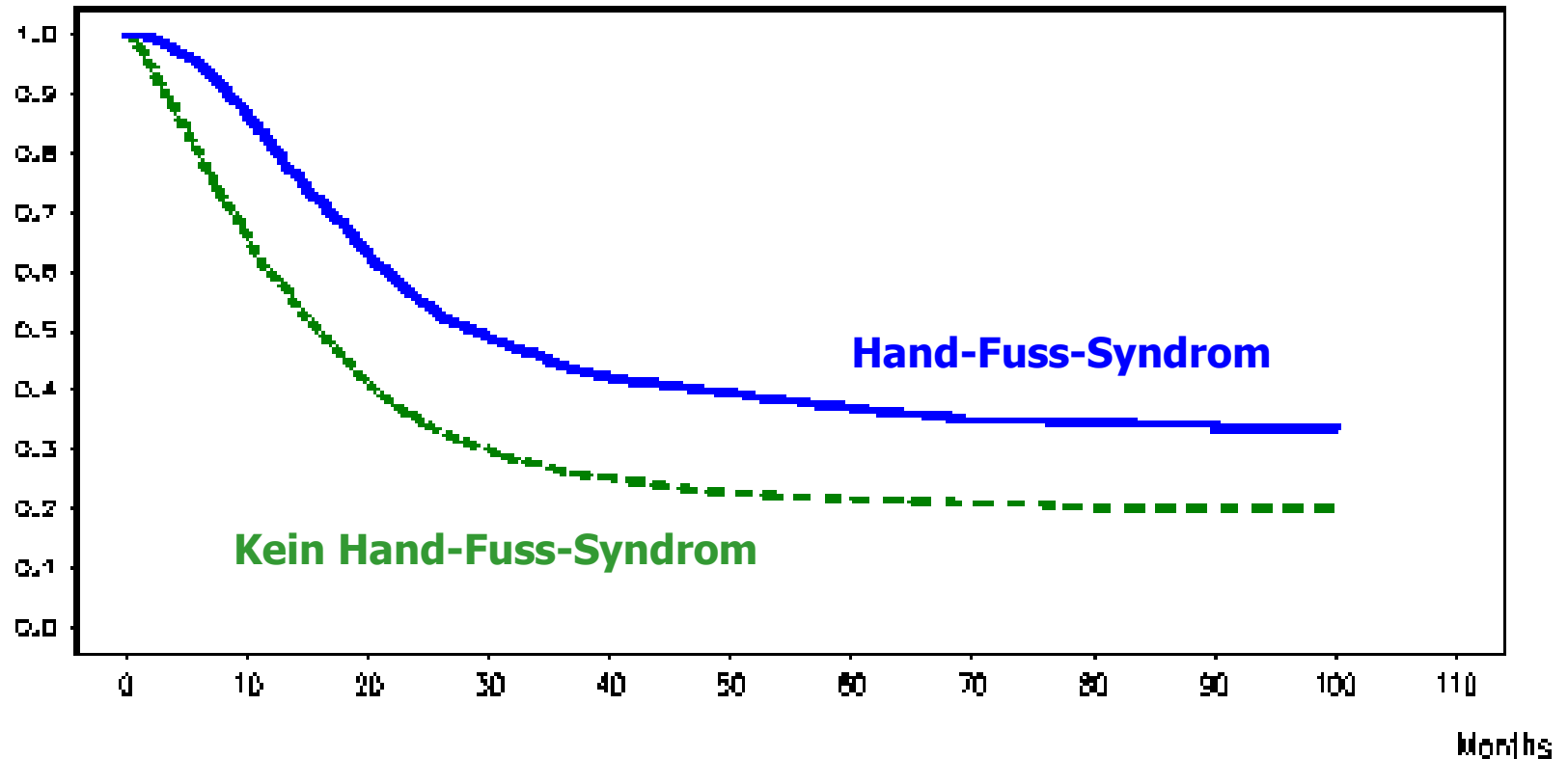
Geschätzte Wahrscheinlichkeit



Cunningham ECCO 2007 (oral presentation)

Metaanalyse der Capecitabin Zulassungsstudien

Gesamtüberleben mit / ohne Hand-Fuss-Syndrom



n at risk	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110
NOT PRESENT	2054	1279	764	409	293	260	234	180	63	14	0	0
PRESENT	1788	1502	1058	696	533	490	447	335	184	41	1	0

Data on file

Hand-Fuss-Syndrom

Management

- Bei Patienten mit schmerzhaften Hand- oder Fußinnenflächen (d.h. ab Grad 2 HFS) sollte Behandlung **sofort pausiert** werden.
- **Hände** der Patienten immer **zeigen** lassen !
- Grad-2-Nebenwirkungen klingen in der Regel nach 3-6 Tagen ab.
- Pausen & Dosisreduktionen mindern nicht den Therapieerfolg.

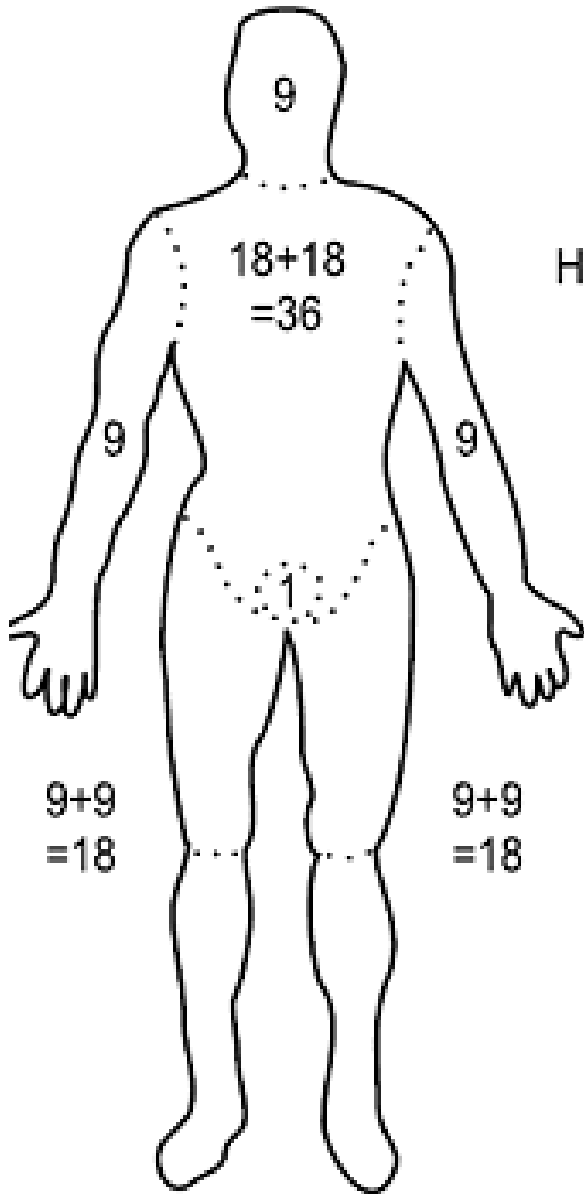


Hand-Fuß-Syndrom

Hauttoxizität unter EGFR-Antagonisten

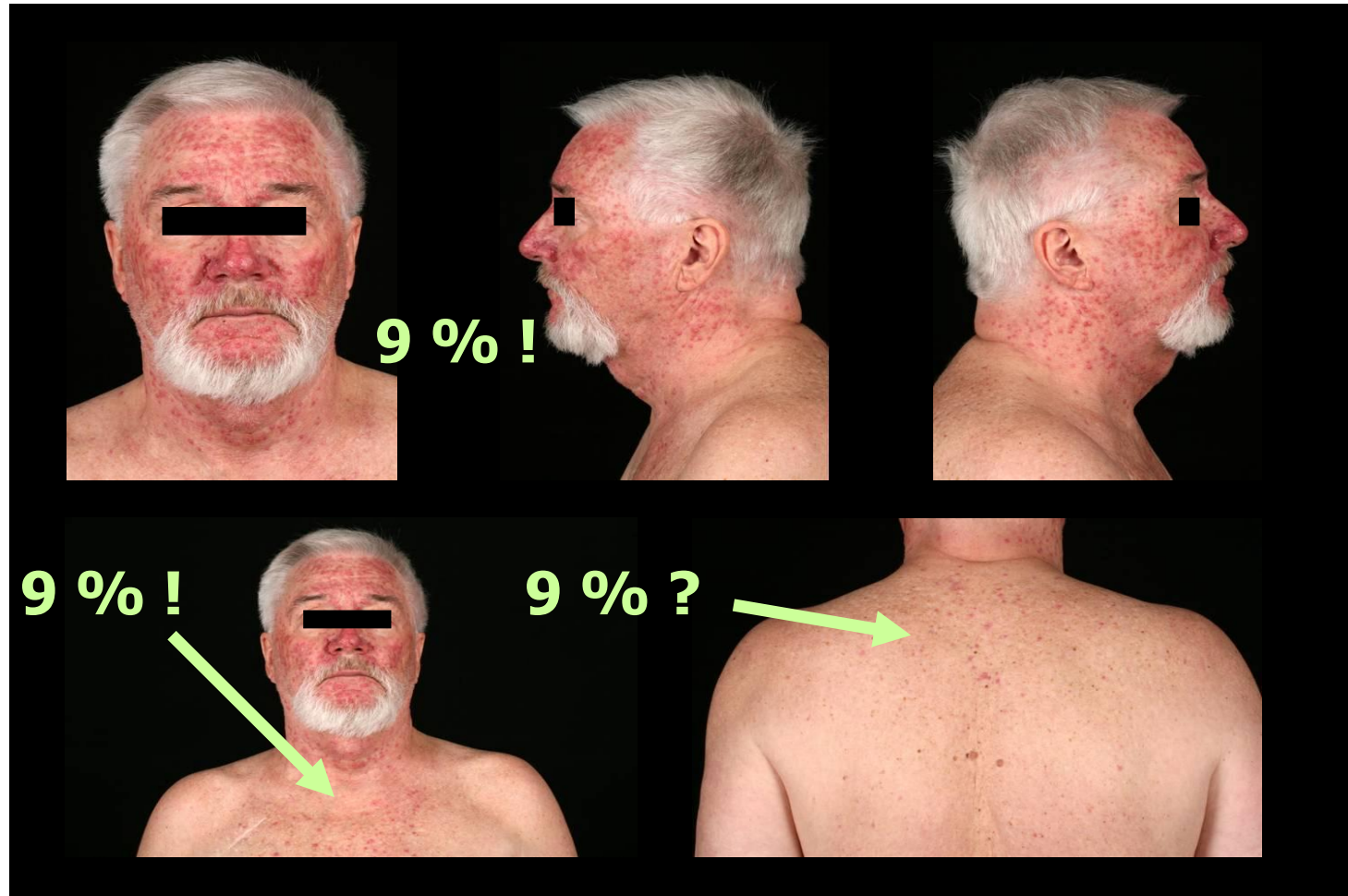
Studien

Lebensqualität und Hauttoxizität ?



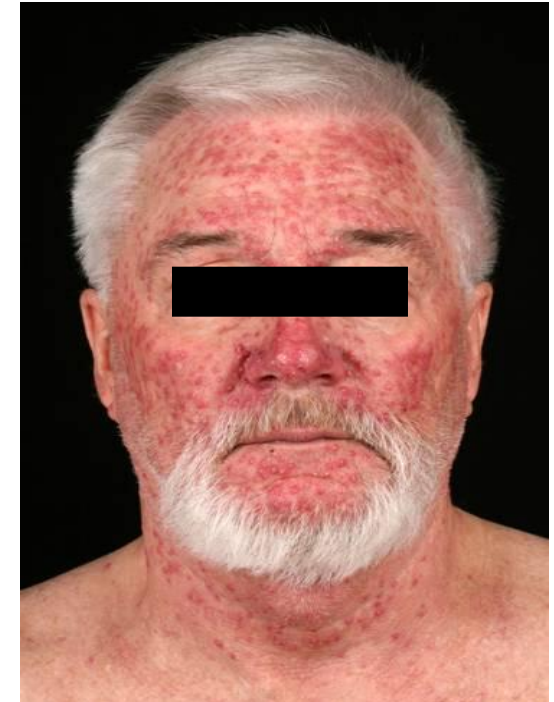
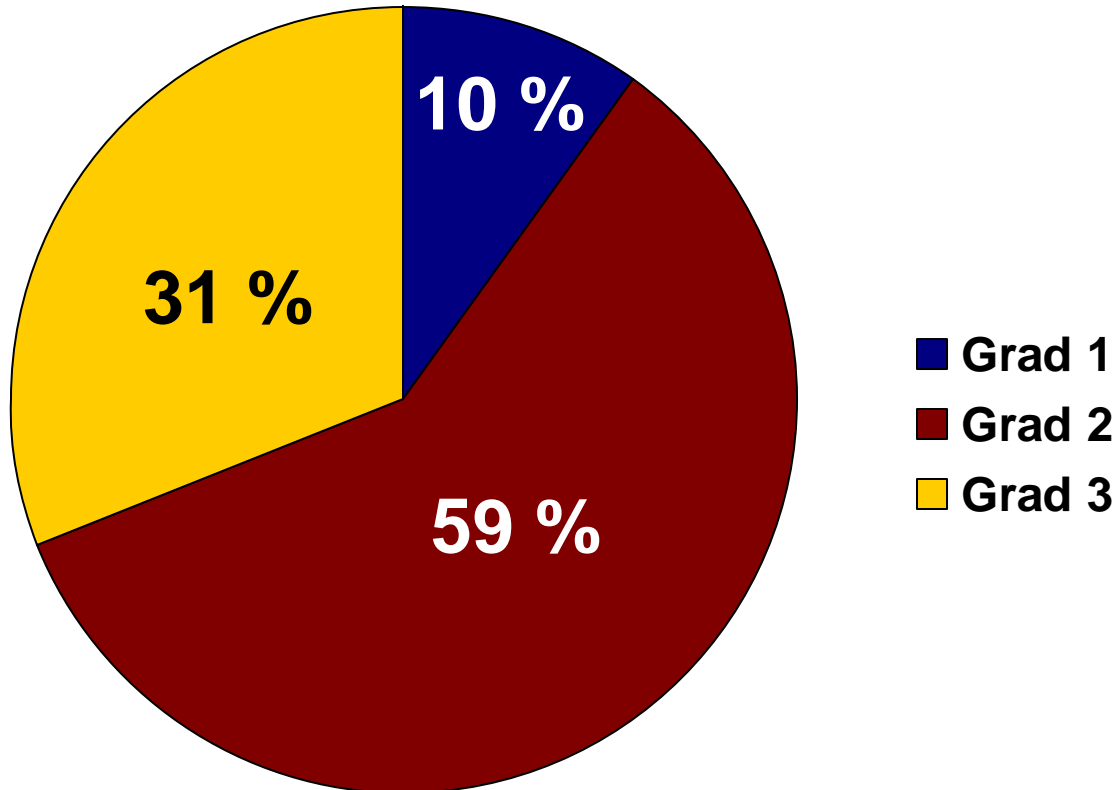
Handfläche

Grad 2 skin rash nach CTC v.4.0



Hauttoxizität

Umfrage (n=149); Gradierung des Ausschlags ?



Hauttoxizität

Therapie (Mehrfachnennungen !) (n = 149)

Internistische Onkologen

22 % für präemptive Therapie

9 % Überweisung an Dermatologen

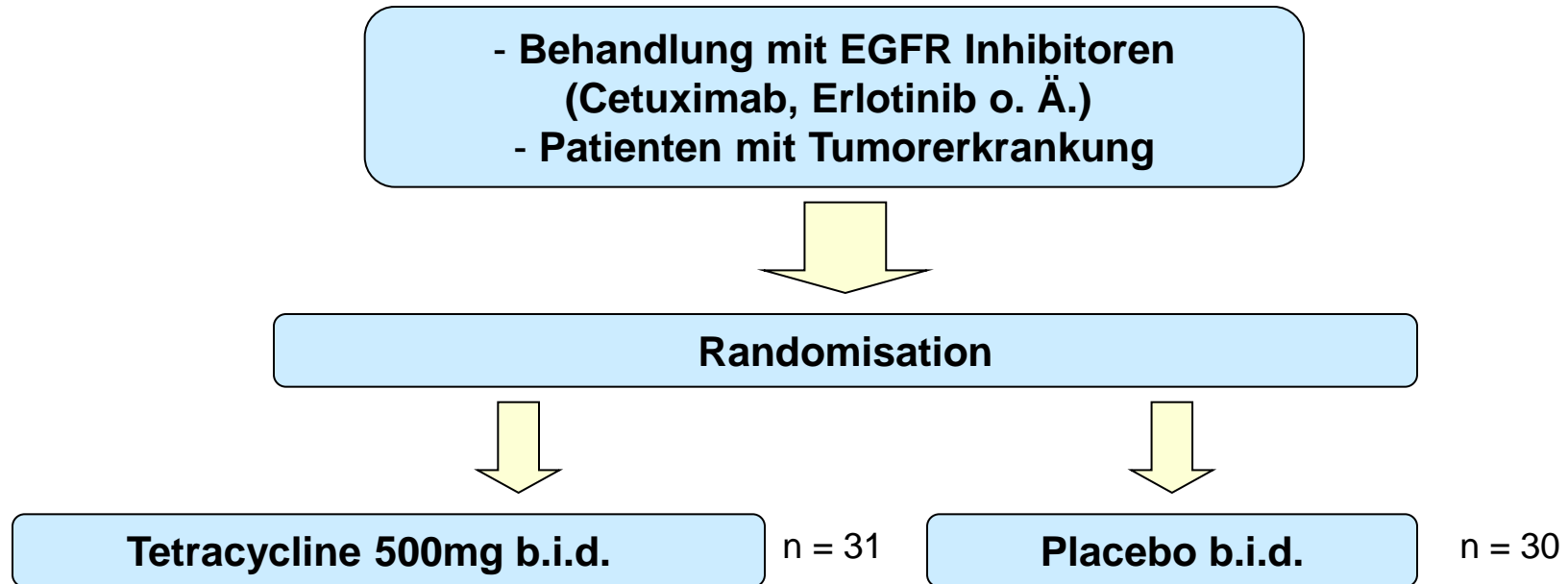
Dosisreduktion 3 % vs. 4 %

Therapie-Pause 15 % (IO) vs. 3 % (DO)

	n
Watch & wait	3
Lokal	135 (91%)
Hydrokortison	55
Metronidazol	47
Erythromycin	40
Nadifloxacin	12
Clindamycin	13
Pimecrolimus	12
Systemisch	95 (64%)
Doxycyclin	50
Minocyclin	47
Isotretionin	3

Tetracycline in der Therapie des skin rash ?

Randomisierte Studie bei EGFR-Inhibitoren



Monitoring des rash (Endpunkt @ 1 Monat; NCI-CTC vers. 3.0)
& QoL (SKINDEX-16)

Tetracycline in der Therapie des skin rash ?

Rash Inzidenz und Schweregrade

Tetracycline to Prevent Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitor-induced Skin Rashes

Results of a Placebo-controlled Trial From the North Central Cancer Treatment Group (N03CB)

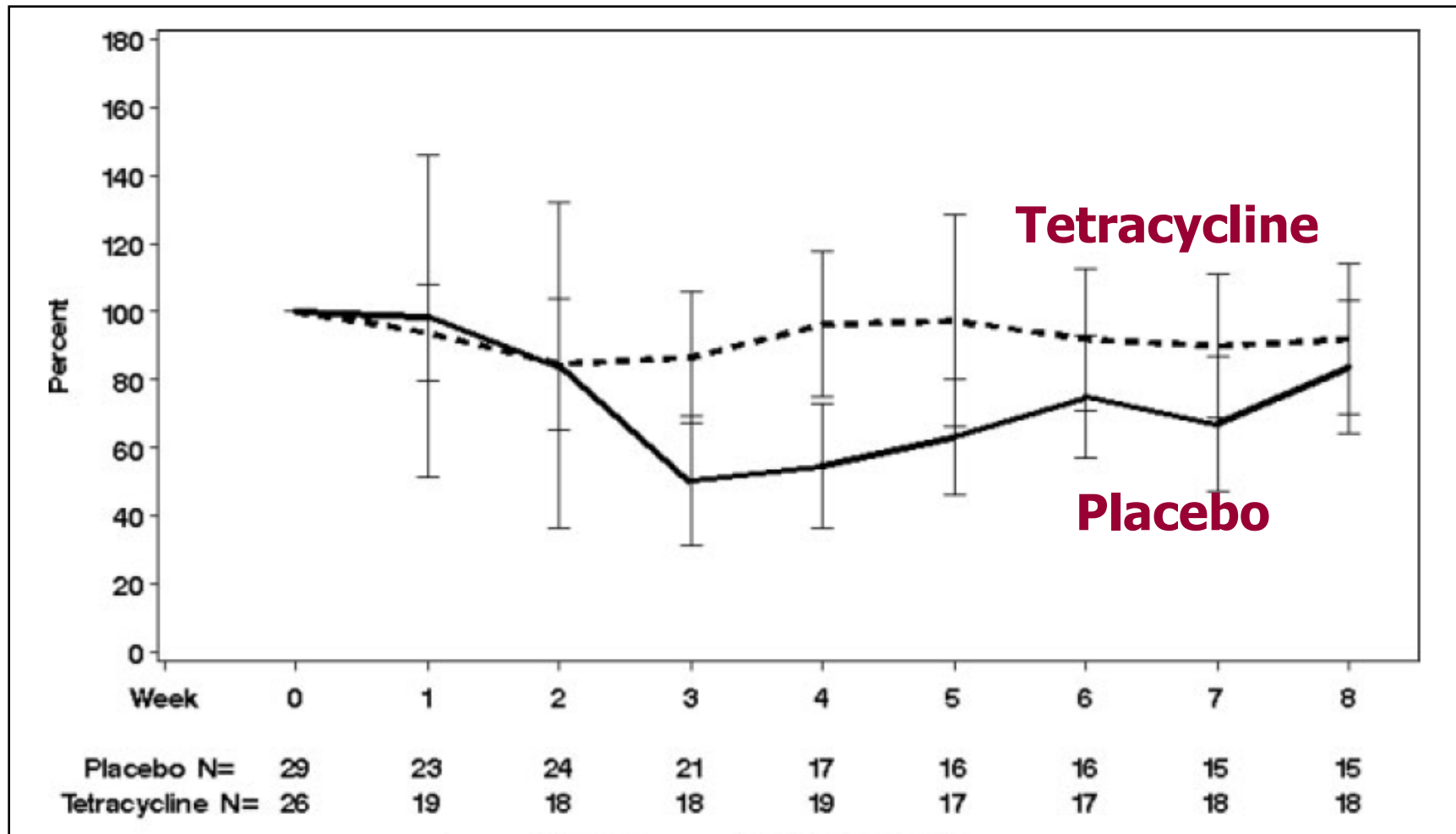
Aminah Jatoi, MD¹

BACKGROUND. Epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors

	„Physician reported rash“		
Zeitpunkt	Tetracyclin	Placebo	p-Wert
4-Wochen (alle Schweregrade)	15 (70%)	22 (76%)	n.s.
4-Wochen (Grad 2 oder >50% BSA)	4 (17%)	16 (55%)	0,009
8-Wochen (alle Schweregrade)	13 (87%)	16 (84%)	n.s.
4-Wochen (Grad 2 oder >50% BSA)	4 (27%)	9 (47%)	n.s.

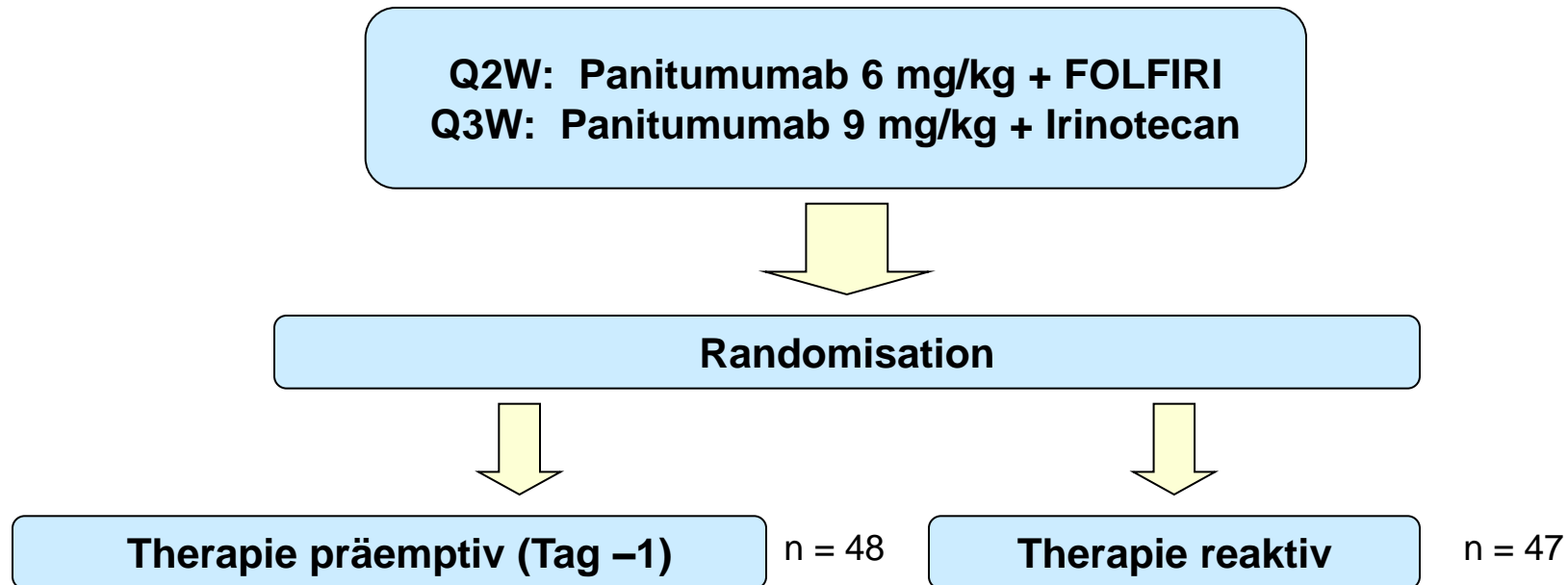
Tetracycline in der Therapie des skin rash ?

Serieller SKINDEX-16 score



Skin rash – Stepp Studie

Präemptive versus reaktive Therapie



STEPP-Studie: Panitumumab +(Folf)Iri

Präemptive oder reaktive Therapie der Hauttoxizität ?

Primäres Zielkriterium

Inzidenzraten von **Hauttoxizität \geq Grade 2** bei Patienten mit präemptiver versus reaktiver Behandlung der Hauttoxizität **innerhalb 6-Wochen-Periode**

Therapie

Skin moisturizer – Gesicht, Hände, Füße, Hals, Rücken, Brust morgens

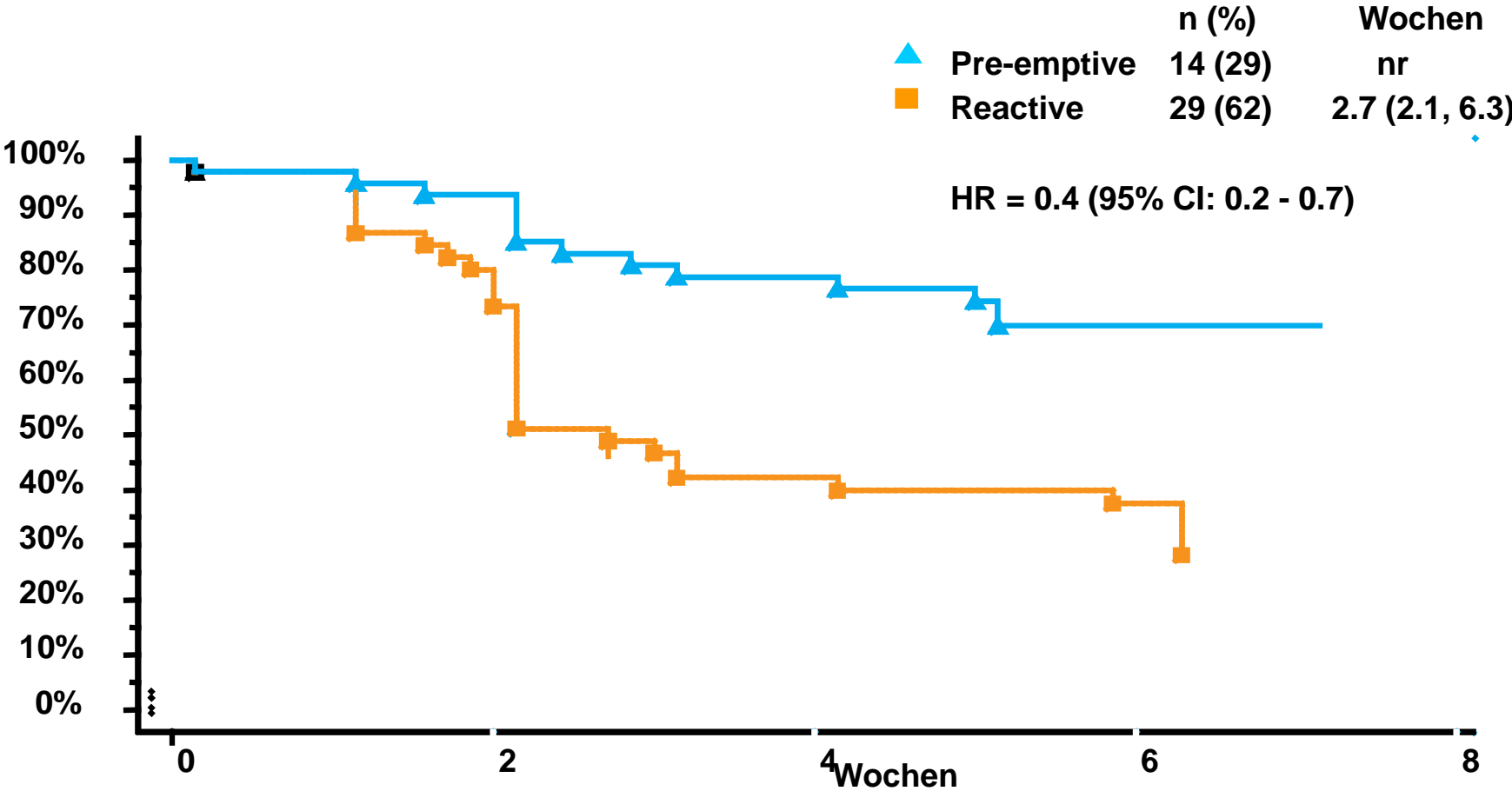
Sonnencreme (LSF \geq 15, UVA/UVB Protektion) – exponierte Areale

Topisches Steroid (1% Hydrocortison-Creme) – abends

Doxycycline 100 mg BID

STEPP-Studie

Primärer Endpunkt – Time to first occurrence of Grade 2 skin toxicity



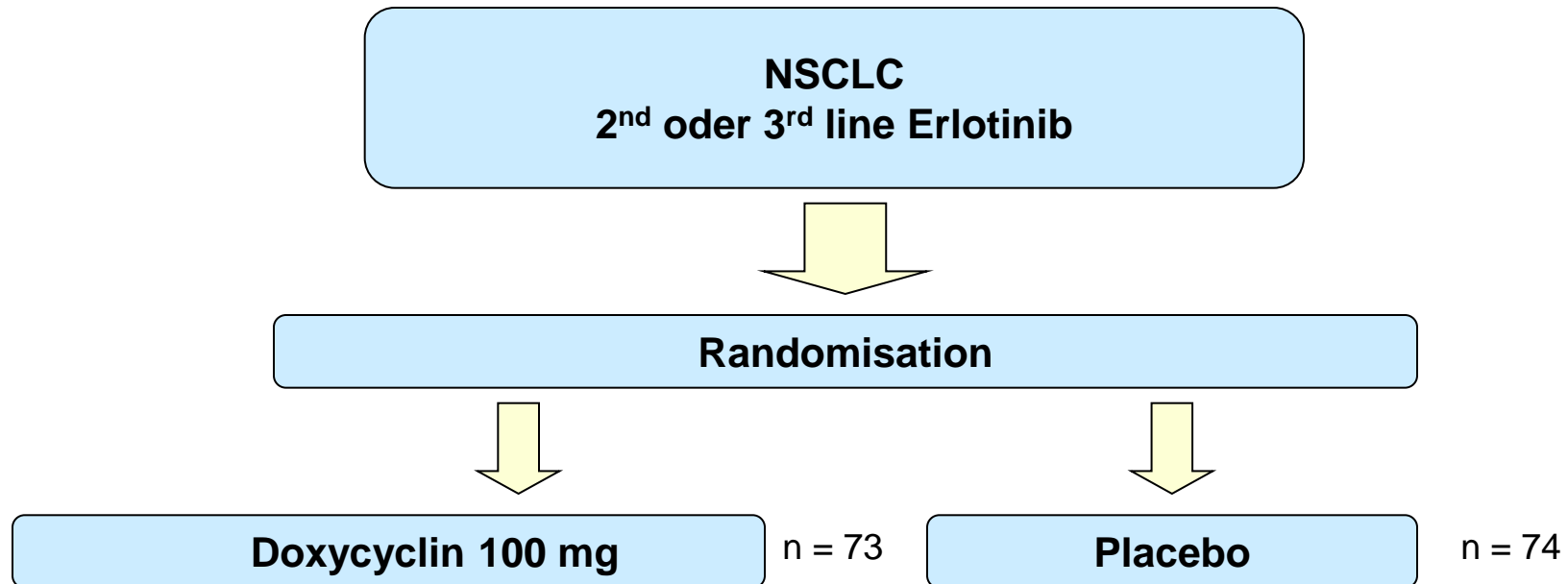
STEPP-Studie

Krankheitskontrolle

	Investigator Review		Central Review	
	Pre-Emptive n = 48	Reactive n = 47	Pre-Emptive n = 48	Reactive n = 47
PR + CR – n (%)	8 (17)	7 (15)	7 (15)	4 (9)
Stable disease	23 (48)	25 (53)	24 (50)	26 (55)
Disease control	31 (65)	32 (68)	31 (65)	30 (64)
Disease progression	10 (21)	9 (19)	9 (19)	10 (21)

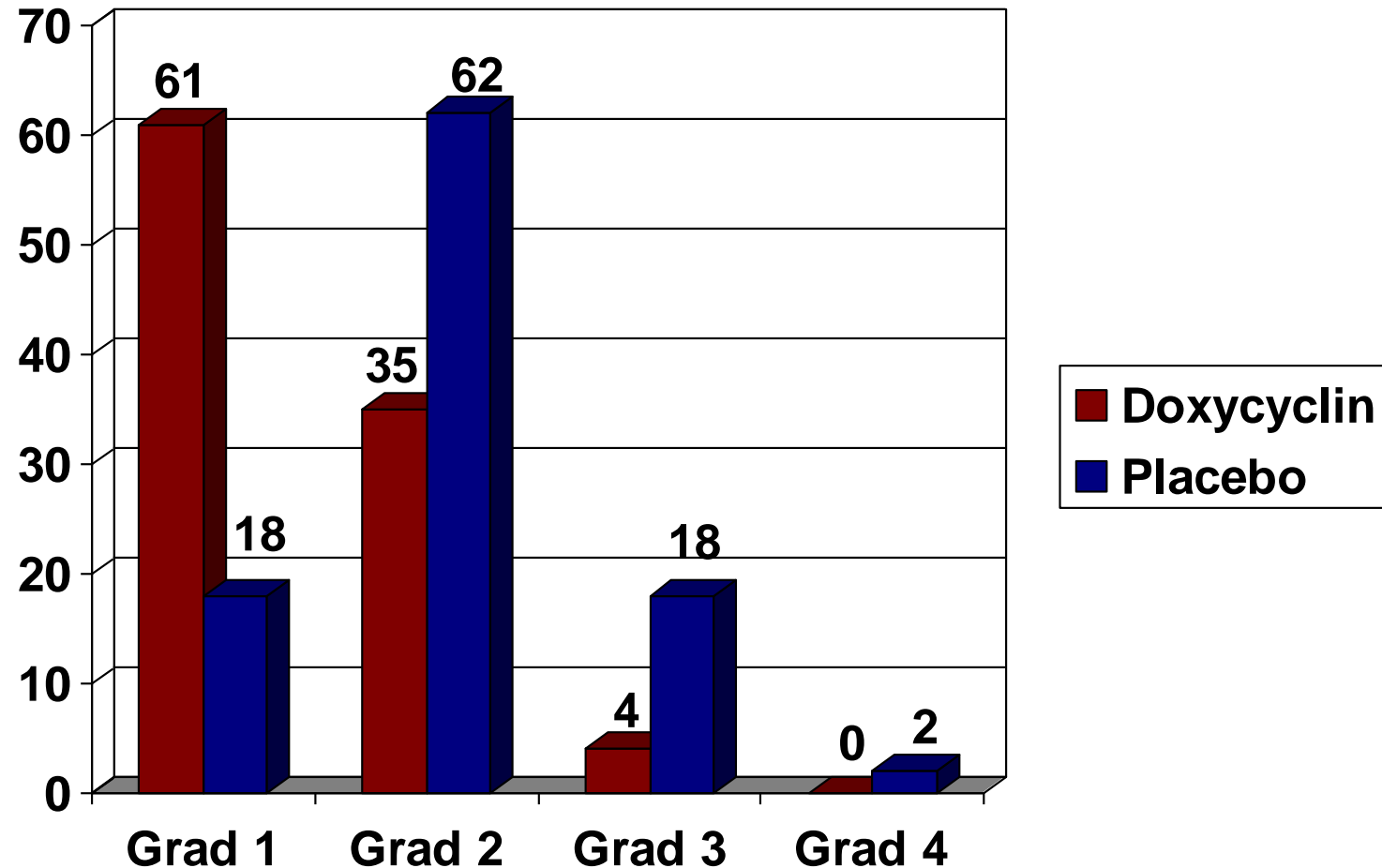
Skin rash – Cytar Studie

Erlotinib – skin rash Prophylaxe mit Doxycyclin ?



Skin rash – Cytar Studie

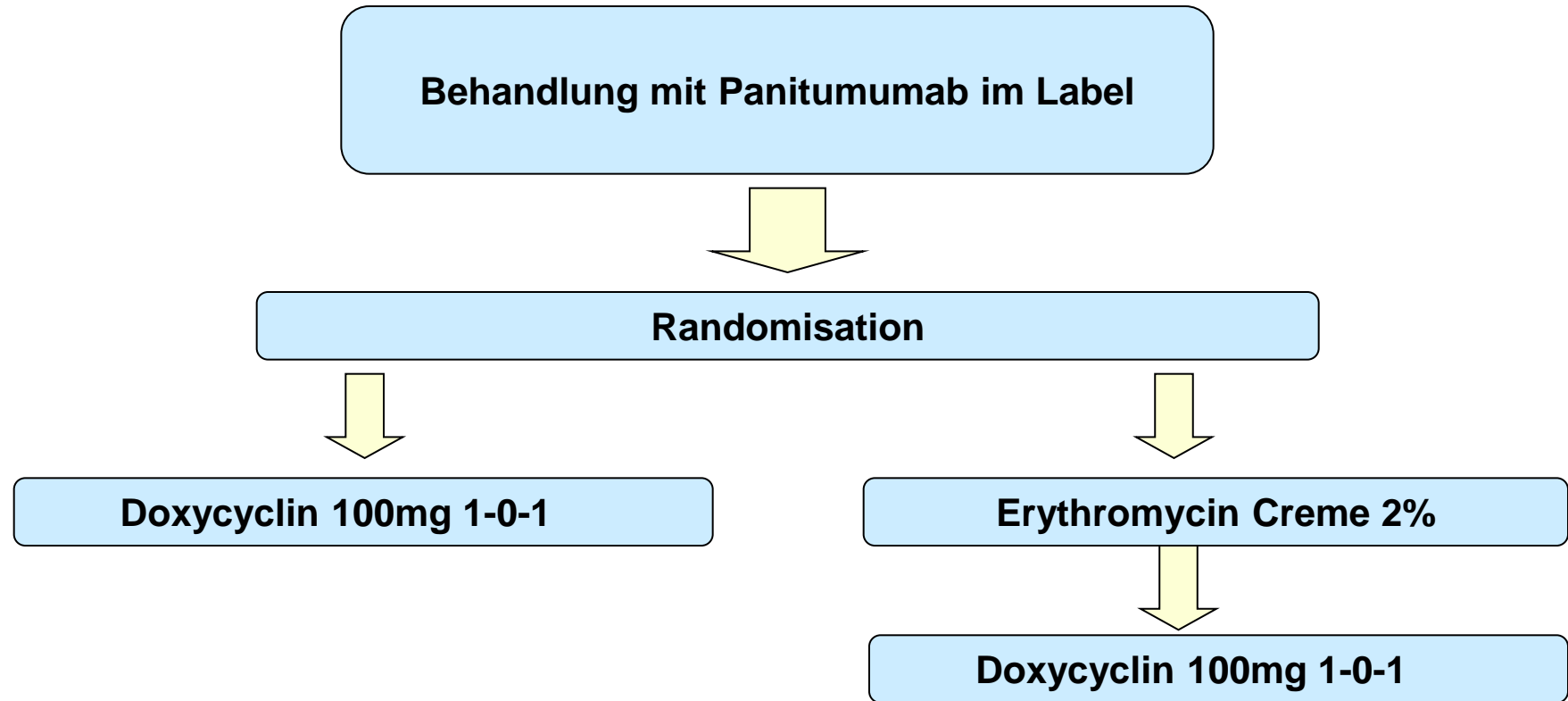
Inzidenz des skin rash während der ersten 4 Monate



Behandlung des Rash

German expert opinion – Vorschläge

Grad	Maßnahme bzgl. EGFR Inhibitoren	Spezifische Maßnahme
1	Therapie weiter !	Rückfettende Therapie Metronidazol oder Erythromycin Creme 1% oder Nadifloxacin 1%
2	Therapie weiter !	Zusätzlich zu 1: Topische Steroide und orale Antibiotika Doxycyclin 100mg b.i.d. oder Minocyclin 100 mg b.i.d (7-14 Tage) oder „Consider“ Calcineurin-Inhibitoren (z.B. Pimecrolimus)
3	Reduzieren nach Fachinfo	Zusätzlich zu 2: Nadifloxacin 1% plus Cortison plus Roaccutan (cave: Interaktion mit Doxycyclin)



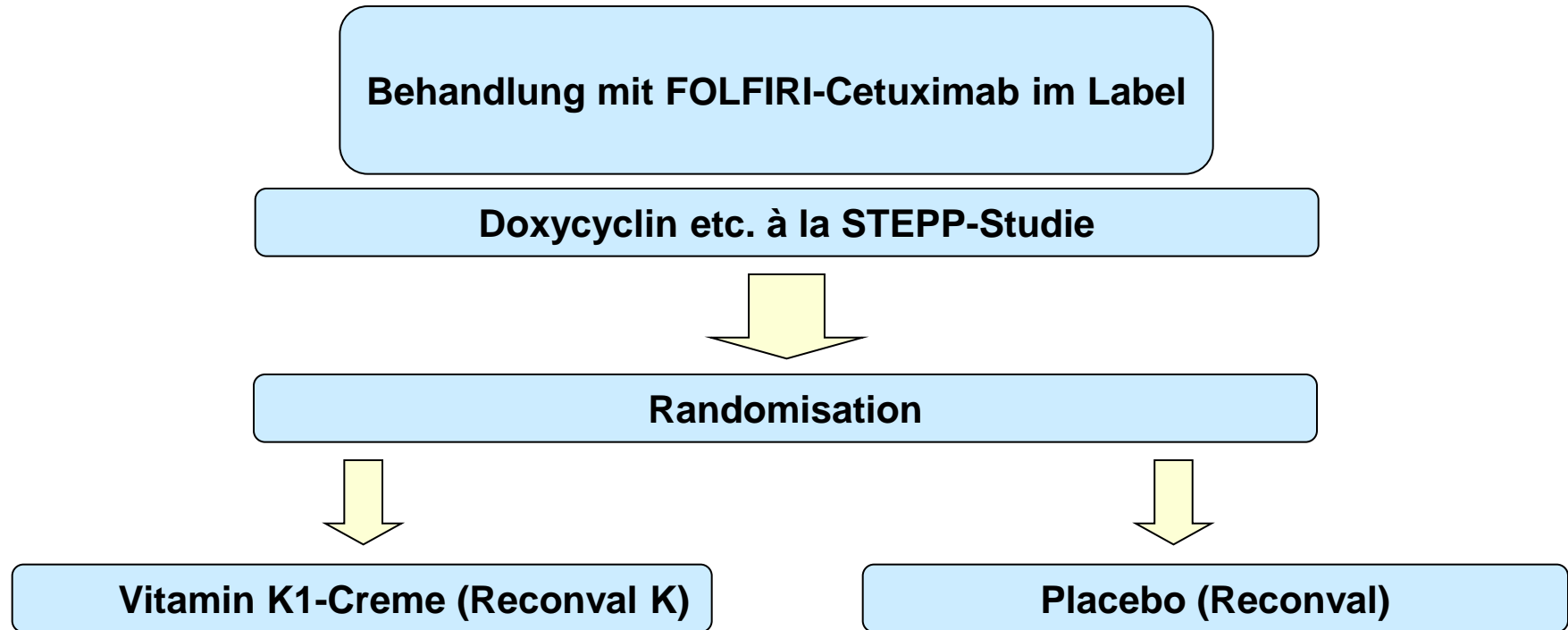
QoL !!

Vergleich Scoring Systeme (CTC, WoMo, MESTT)

Nicht-Unterlegenheits-Design @ 8 Wochen

Behandlung des skin rash

E-Vita – Studie (n = 120 geplant)



Überlegenheitsdesign: Grad 2-3 Hauttoxizität von 30 auf 15%
QoL !!