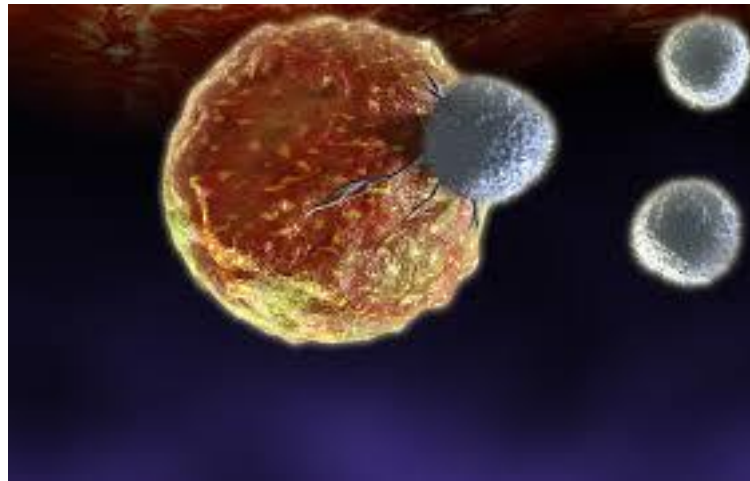


Immunogemedieerde toxiciteit: dermatologie

Monique Andriessen
dermatoloog



Disclosures: geen

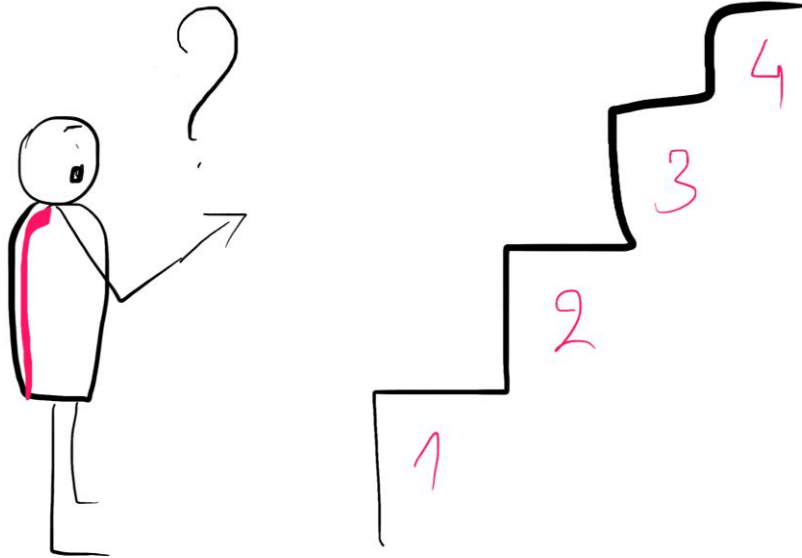
Casus 1

Man 59 jaar, longcarcinoom, 3 kuren pembrolizumab

Rash 10 d na laatste gift, geen blaren



Diagnose maculo-papulaire rash
(MPR)



Gradatie?

Indeling ernst *cutaneous Adverse Events* (cAE's)

Mondiaal gebruik van internationale richtlijn:

Common Terminology Criteria for Adverse events

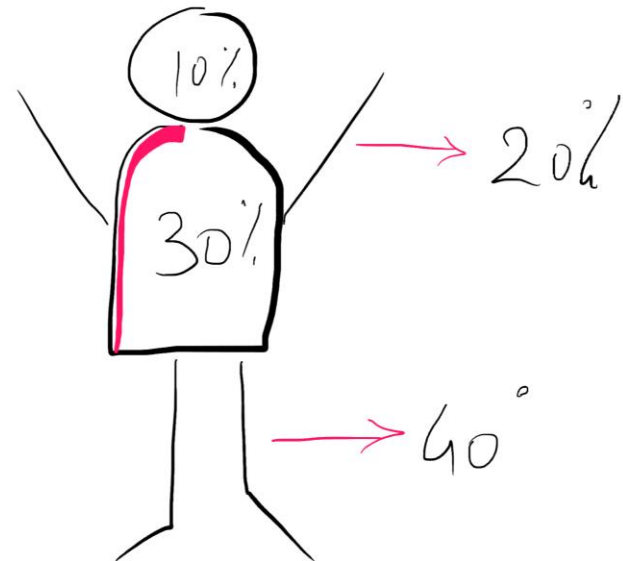
- is algemene richtlijn alle AE's
- globaal criterium:
 - graad 1 is < 10% aangedaan,
 - graad 2 is 10-30% aangedaan
 - graad 3 is >30% aangedaan

Bepalen BSA (Body Surface Area)

1 handpalm = 1%



hoofd 10% (= 10 handen)
armen 20% (= 20 handen)
romp 30% (= 30 handen)
benen 40% (= 40 handen)



Bepalen BSA (Body Surface Area)

gebruik evt BSA calculator (*dermatools.com* of *calculator.net*)

Stadiering AE's

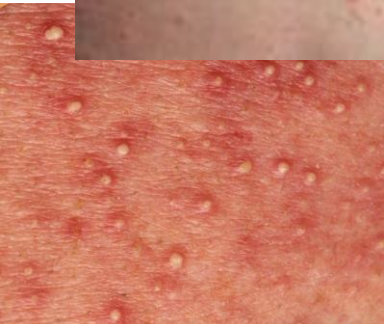
“Treatment outcomes of Immune-related cutaneous adverse events”

(Philips et al. *Journal of Clin oncol* 2019: 37; p 2746-58)

“Managementprotocol Targeted Therapy”

Polikliniek Longgeneeskunde JBZ 2019

Maculo Papulaire Rash (MPR)



Ernst	Kenmerken	Behandeling
Graad 1	Roodheid met/zonder papels/pustels <10% BSA	- pustels: metronidazol crème 1-2%, 2 dd - lichaam: Triamcinolonacetonide crème/zalf 2 dd - hoofdhuid; clobetasol lotion 1 dd
Graad 2	Papels en/of pustels 10-30% BSA Pustels Roodheid	- pustels: metronidazol crème 2dd - kweek pustel - Neuskweek niet standaard afnemen alleen indien na huidkweek van pustel een st. aureus blijkt - doxycycline of minocycline tabl. 100mg 1dd, 14 d dagen - Triamcinolonacetonide crème/zalf 2 dd. 10% koolteeroplossing in vaseline/lanette naar behoefte Consult dermatoloog.

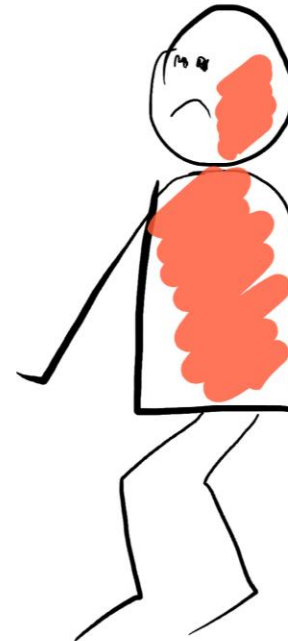


	Kenmerken	Beleid
Graad 3	Papels en/of pustels >30% BSA beperkt het ADL	STOP doelgerichte therapie iom longarts tot reductie naar graad 2. • doxycycline/minocycline tabl. 100mg 1dd, 14 dagen • start dermovatecreme/zalf 2 dd Consult dermatoloog Pustels: zie graad 2
Graad 4	Papels en/of pustels over de gehele BSA Beperkt het ADL	STOP doelgerichte therapie iom longarts tot reductie naar graad 2. Kweek pustel: indien positief overstap antibioticum op geleide van uitslag Consult dermatoloog • Start clobetasolcreme/zalf 2 dd of oral prednisone (0,5-1 mg/kg/d)

Diagnose: MPR graad 3

Beleid:

- stop doelgerichte therapie
- start clobetasolcreme/zalf 2 dd
- start doxycycline 100 mg
- revisie na 2 w

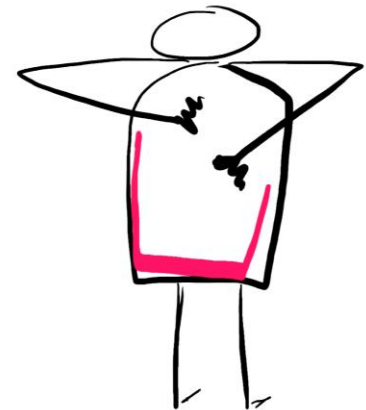


Casus 2

vrouw 62 j, forse jeuk na 4e kuur
nivolumab:
huid toont geen afwijkingen
slaapt er slecht van.

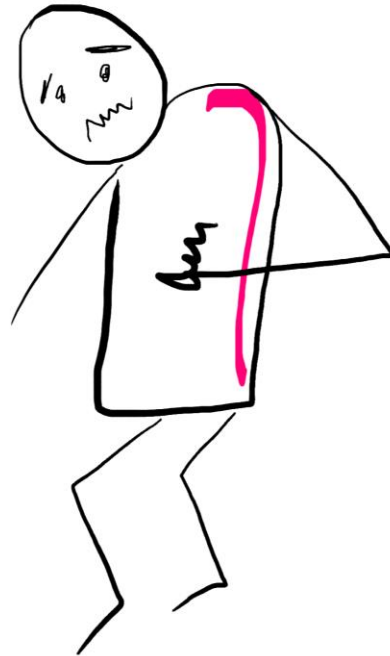
Diagnose: pruritus (= jeuk) door
nivolumab

Graad?



Pruritus

Pruritus		
Ernst	Kenmerken	Behandeling
Graad 1	Milde jeuk Droogheid van vaginaal Jeuk hoofdhuid	• Vocht inbrengende crème, bodybutter of vaseline-cetomacrogol crème FNA • Menthol 0.5% in cetomacrogol crème of • carbomeergel 1%. • glijmiddel met silicone, bv. K-Y Jelly. • carbomeergel FNA 1% • Corticosteroïd hoofdlotion klasse 3 (bv Locoid/betamethason lotion) 2dd. • teershampoo, 3x per week (Denorex RX)
Graad 2	Intense of wijdverspreide jeuk met krabeffecten Beperkt het ADL	• graad 1 + momethasonzalf 1 dd • start antihistaminicum; ○ nacht clemastine 1a 2 mg of hydroxyzine 25mg . ○ overdag; loratadine tabl. 10mg 1-3dd of desloratadine 5mg 1-3dd
Graad 3	Intense of wijdverspreide jeuk. Beperkt het ADL of slaap	Zie graad 2 + icc dermatoloog



Diagnose: pruritus graad 3

Beleid?

Wat kan de dermatoloog toevoegen bij pruritus?

- lichttherapie (UVB)



- oraal prednison (ong 10 mg/d)
- rol gabapentine?
- rol dupilumab?

Casus 3

Man, 73 jaar, roodheid en forse schilfering na 5e gift pembrolizumab



Diagnose

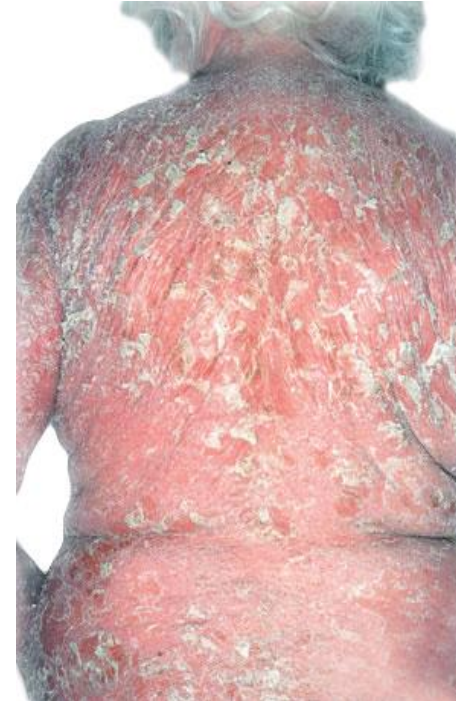
psoriasiforme rash op pembrolizumab



Ernst	Kenmerken	Behandeling
Graad 1	Roodheid schilfering <10% BSA	momethasonzalf 1 dd + cr vas cetomacrogolis vrij gebruik Hoofdhuid; clobetasol hoofdlotion 1 dd



Ernst	Kenmerken	Behandeling
Graad 2	Roodheid en schilfering 10-30% BSA	momethasonzalf 1 dd en consult Dermatoloog voor UVB



Ernst	Kenmerken	Behandeling
Graad 3	Roodheid en schilfering >30% BSA met beperking ADL	ICC dermatoloog

Wat kan de dermatoloog toevoegen?

Graad 2: uvb lichttherapie

Graad 3: biologicals (ustekinumab, guselkumab, infliximab, adalimumab)

Casus 4

52 j man met roodheid en
blaarvorming
Na tweede gift
pembrolizumab





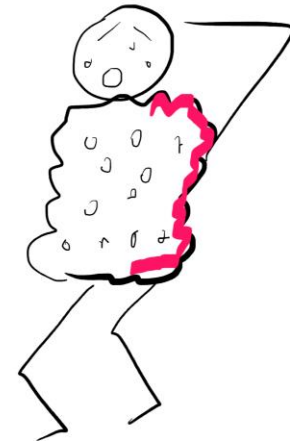
Bulleuze rash (bullous pemphigoid-like eruption)

Ernst	Kenmerken	Behandeling
Graad 1	Roodheid en blaarvorming <10% BSA	clobetasolzalf/creme 2 dd + cr vas cetomacrogolis vrij gebruik Hoofdhuid; colbetasol hoofdlotion 1 dd
Graad 2	Roodheid en blaarvorming 10-30% BSA	clobetasolzalf/creme 2 dd en prednison 0,5-1 mg/kg/d
Graad 3	Roodheid en blaarvorming >30% BSA met beperking ADL	Prednison 0,5-1 mg/kg/d en evt rituximab

Diagnose graad 3 bulleuze rash

Beleid

- stop doelgerichte therapie
- start prednison 0,5-1 mg/kg/d
- evt start rituximab



Algemeen ircAE's

studie in NY (*Treatment outcomes of ircAE's*. Philips et al. **J Clin Oncol 2019** 37:2746-58)

285 patienten

48% pruritus

42% MPR

7% psoriasiforme reactie

7% lichenoïde reactie

7% bulleus pemphigoïde reactie (bulleuze rash)

geen relatie soort kanker en soort AE behalve bij melanoom

meeste AE zijn graad 1 of 2

gemiddelde tijd dat pten na start bij dermatoloog kwamen: 119 dagen

Algemeen ircAE's

- 2-10% van de mensen die immuuntherapie krijgen ontwikkelt een ircAE.
- 72% van de AE die optreden zijn huid gebonden
- icrAE's mn rash en vitiligo zijn geassocieerd met verlengde overleving.

behandelen van de AE is erg zinvol voor verlengde overleving.

Verschil in AE chemo vs immuuntherapie

Moeilijk te zeggen

Ik zie geen hand/voet- noch fissuurafwijkingen bij immunotherapie.

Wel bij chemotherapie.

Hand/voetreactie

= toxische reactie door 'chemo'
lekkage door bloedvaatjes en
zweetkliertjes



Ernst	Kenmerken	Behandeling
Graad 1	Minimale huidveranderingen. Geen pijnklachten	Profylactische maatregelen • Voorkom warmte en frictie! Bij uitgezette bloedvaten (warme voeten), meer lekkage). • Goed vet houden
Graad 2	• Huidveranderingen (eeltvorming, blaren, bloedingen, oedeem, hyperkeratosis) met pijn, • Beperking ADL	Pijnlijke blaren: • triamcinoloncreme 2dd • pijnbestrijding: ○ Lidocaine HCL gel 1% ○ pijnmedicatie op geleide van NRS, zie ook graad 1 en richtlijn oncoline; pijn bij kanker; https://www.oncoline.nl/pijn-bij-kanker Consult dermatoloog
Graad 3	• Ernstige huidveranderingen (eeltvorming, blaren, bloedingen, oedeem, hyperkeratosis) met pijn • Forse beperking ADL	Stop behandeling iom longarts Zie graad 1 en 2 Consult dermatoloog

Fissuren



Fissuren		
Ernst	Kenmerken	Behandeling
Graad 1	Milde pijn	• Vette zalf (bv Gehwol of Vaseline of 40% propyleenglycol in cetomacrogolcrème 2dd + afdekken met plastic (handschoen of huishoudfolie) • Huidlijm om huid te dichten en herstel te bevorderen, bv Indermet of Dermabond, naar behoefte. • Keratolytica ter ontschilfering (salicylzuur 10% in Vaseline (niet vergoed) • Dikke eeltlaag verdunnen met bv eeltrasp, puimsteen Consult pedicure Pijnmedicatie vlgs WHO pijnscale/NRS
Graad 2	Matige pijn beperking ADL	Zie graad 1. Icc dermatoloog overwegen. Overweeg corticosteroïdenzalf, klasse 3 Pijnmedicatie vlgs WHO pijnscale.
Graad 3	Ernstige pijn (NRS ≥ 5)	Zie graad 2 Icc dermatoloog



Take home



- behandelen van de AE is erg zinvol voor verlengde overleving
- Intensieve samenwerking met dermatoloog: *dedicated doctor*

