

Huidreacties door targeted therapy

Onderzoeksrapport

Kristel Berghuis 1553282
Annely Jansen 1546292
H4LC1

Hogeschool Utrecht
Tutor: Peter Vermeulen
Co- beoordelaar: Sigrid Vorrink

Datum: 19 december 2012
versie: 1





“De auteur verklaart het volledige auteursrecht op zijn/haar werk te bezitten. Hij vrijwaart de Opleiding Huidtherapie van de Hogeschool Utrecht voor alle vorderingen van derden betreffende de inhoud en vorm van het onderzoeksrapport.

Vermenigvuldiging en verspreiding van dit onderzoeksrapport is, zonder toestemming van de Opleiding Huidtherapie, Hogeschool Utrecht, niet toegestaan. De auteur zal bij eventuele publicatie, gebaseerd op het onderzoeksrapport, de Opleiding Huidtherapie slechts vermelden: “na verleende toestemming”.

Voorwoord

Voor u ligt het onderzoeksrapport over huidreacties ontstaan na targeted therapy. Dit onderzoeksrapport is geschreven in het kader van Uitvoeren Van Onderzoek (UVO) ter afronding van onze opleiding Huidtherapie aan de Hogeschool Utrecht.

Met dit onderwerp willen wij een bijdrage leveren aan de kennisontwikkeling over de verschillende huidreacties die kunnen ontstaan tijdens of na het gebruik van targeted therapy.

Onze interesse voor dit onderwerp is ontstaan na het bericht dat een goede vriendin van Kristel gediagnosticeerd werd met een gemetastaseerd melanoom. Zij kreeg hiervoor meerdere behandelingen, waaronder targeted therapy. De huidreacties die ontstonden tijdens en na het gebruik van deze medicijnen waren ongekend en voor ons deels onbekend.

Dit was voor ons de aanleiding om uit te zoeken in hoeverre er door de huidtherapeut herkenbare huidreacties optreden na gebruik van targeted therapy.

Onze dank gaat uit naar onze tutor Peter Vermeulen voor zijn deskundige mening en professionele begeleiding. Daarnaast willen wij onze co- beoordelaar Sigrid Vorrink bedanken voor haar waardevolle feedback. Tot slot willen wij Kristel's vriendin Lianne bedanken voor haar interesse in ons onderzoek en haar openheid in deze voor haar zo moeilijke tijd.

December 2012/ januari 2013

Kristel Berghuis en Annely Jansen

Probleemstelling

Huidklachten die ontstaan door targeted therapy vragen om specifieke kennis waarbij niet mag worden aangenomen dat iedere huidtherapeut hierover beschikt. Hierdoor wordt het voor een huidtherapeut lastiger een huidklacht ten gevolge van targeted therapy te herkennen.

Doelstelling

Het doel van dit onderzoeksrapport is een bijdrage leveren aan kennisontwikkeling op het gebied van herkenning van huidklachten ontstaan door targeted therapy.

Vraagstelling

In hoeverre veroorzaakt targeted therapy door de huidtherapeut herkenbare huidreacties?

Materiaal en methode

Dit onderzoeksrapport betreft een beschrijvend literatuur onderzoek waarbij gebruik gemaakt wordt van evidence based artikelen. Hiermee wordt de vraagstelling op wetenschappelijke wijze zo betrouwbaar mogelijk beantwoord.

Resultaten

Ondanks dat targeted therapy doelgericht te werk gaat en daarbij de gezonde cellen zoveel mogelijk intact laat, blijken er vele dermatologische bijwerkingen te ontstaan. Met name de signaaltransductieremmers, waar EGFR-remmers en multikinaseremmers onder vallen, zorgen in grote mate voor diverse gradaties aan huidreacties. Uit het literatuuronderzoek is gebleken dat eerste- en tweedegraads acneiforme dermatosen de meest voorkomende bijwerkingen zijn van de EGFR-remmers. Bij multikinaseremmers werden veelal derdegraads hand-voet huidreacties waargenomen.

Conclusie

Uit het literatuuronderzoek is gebleken dat targeted therapy vele huidreacties in diverse gradaties veroorzaakt, waaronder met name acneiforme dermatosen bij EGFR-remmers en hand-voet huidreacties bij multikinaseremmers. Ondanks dat deze huidreacties niet levensbedreigend zijn worden ze door patiënten ervaren als vermindering op de kwaliteit van leven, wat uiteindelijk kan leiden tot dosisverlaging, onderbreken van de dosering of zelfs stopzetting van de behandeling.

Trefwoorden: targeted therapy, EGFR-remmers, Multikinaseremmers, huidreacties

Problem thesis

Skin reactions caused by targeted therapy require a specific knowledge of which cannot be assumed every skin therapist has. The possible lack of knowledge makes it difficult for a skin therapist to recognize a skin reaction caused by targeted therapy.

Objective

The purpose of this thesis is to contribute to the knowledge development in the field of recognition of skin complaints caused by targeted therapy.

Research question

To what extent does targeted therapy cause skin reactions recognizable for a skin therapist?

Methods

This thesis is a descriptive literature research based on available and relevant evidence-based articles.

Results

Although the goal oriented nature of targeted therapy keeps the healthy cells intact as much as possible, many dermatological side effects seem to occur. The signal transduction inhibitors in particular, like EGFR inhibitors and multi-kinase inhibitors, are responsible for various gradations of skin reactions. The literature research showed that first- and second acneiform eruptions are the most common side effect of EGFR inhibitors. The hand-foot skin reaction was the most observed skin reaction in the multi-kinase inhibitor group.

Conclusion

The literature research revealed that targeted therapy causes many skin reactions in varying degrees, particularly acneiform eruptions in the EGFR inhibitors group and hand- foot skin reactions in the multi-kinase group. Although these skin reactions are not life threatening, patients experience a reduction in the quality of life. This can ultimately lead to dose reduction, dose interruption or even discontinuation of the treatment.

Keywords: targeted therapy, EGFR inhibitors, Multi-kinase inhibitors, skin reaction

Inhoud

Inleiding	8
Achtergrond.....	8
Probleemverkenning	10
<i>Probleemanalyse</i>	<i>10</i>
<i>Probleemstelling</i>	<i>10</i>
Vraagstelling	10
Doelstelling.....	10
Relevantie.....	10
Definiëring centrale begrippen.....	10
Materiaal en methode	12
Onderzoekstype	12
Onderzoeksdesign	12
Ethische aspecten.....	12
Materiaalverzameling	12
<i>Databanken</i>	<i>12</i>
<i>Zoektermen.....</i>	<i>12</i>
<i>Limits.....</i>	<i>13</i>
<i>Inclusie criteria.....</i>	<i>13</i>
<i>Exclusiecriteria.....</i>	<i>13</i>
<i>Flowchart</i>	<i>13</i>
<i>Datapreparatie</i>	<i>13</i>
<i>Data analyse.....</i>	<i>13</i>
Resultaten	14
Meetinstrument.....	14
EGFR-remmers.....	14
Multikinaseremmers	18
Conclusie.....	20
Discussie	22

Aanbevelingen	24
Literatuurlijst.....	25
Bijlage 1: Zoekstrategie	27
Bijlage 2: Flowchart	29
Bijlage 3: Datapreparatie	30
Bijlage 4: Data-analyse.....	53
Bijlage 5: Indeling van methodologische kwaliteit en niveau van conclusie.....	61
Bijlage 6: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)	63

Inleiding

Achtergrond

Gedurende de laatste decennia zijn vele soorten cytostatica gebruikt bij de behandeling van kanker. (Segaert et al., 2009; Heidary, Naik & Burgin, 2008). Doordat de onderliggende moleculaire oorzaken van kanker steeds duidelijker worden, kunnen medicijnen telkens beter worden toegespitst op de behandeling van kanker. Een voorbeeld hiervan is de targeted therapy, welke sinds midden jaren '90 sterk in opkomst is als strategie om diverse maligniteiten te bestrijden (Eaby, Culkin & Lacouture, 2008). In tegenstelling tot reguliere chemotherapie waarbij alle snel delende cellen, dus ook de gezonde cellen, worden beschadigd richt targeted therapy zich heel doelgericht op de kankercellen waardoor gezonde cellen zo veel mogelijk intact blijven. Door de ontdekking van targeted therapy is de overlevingskans bij vele soorten kanker toegenomen (Fabbrocini et al., 2012).

Medicijnen waarbij het werkingsmechanisme is gericht op het remmen van de signaaltransductie vallen onder noemer targeted therapy (Sipples, 2006; Esper, Gale & Muelhbauser, 2007; Heidary et al., 2008). Het werkingsmechanisme is als volgt: Omdat kankercellen sterk actief zijn in groei en celdeling worden in de kankercel en het omliggende weefsel veel meer signalen afgegeven ten opzichte van gezond weefsel. Door middel van onderzoek zijn veel van deze signalen inmiddels bekend. Elke cel heeft een celmembraan waarop verschillende receptoren zitten. Deze receptoren zijn nodig om de signaalstof aan een cel te binden waardoor het signalen kan doorgeven aan de celkern, dit wordt ook wel cellulaire communicatie genoemd. Het chemische systeem dat verantwoordelijk is voor de cellulaire communicatie is de signaaltransductie.

Wanneer kankercellen niet langer voldoende zuurstof en voeding krijgen om te groeien gaan ze epidermale groeifactoren uitscheiden. Deze epidermale groeifactoren binden zich aan de receptoren van omringende bloedvaatjes en geven een signaal om nieuwe bloedvaatjes richting de kankercel te laten groeien. Hiermee probeert de kankercel zich van bloed, en daarmee zuurstof en voedingsstoffen, te voorzien zodat het verder kan groeien.

Deze signalen moeten worden geremd om de groei en de ongeremde celdeling van kankercellen te belemmeren. Dit wordt gedaan door signaaltransductie remmers. Deze signaaltransductie remmers, die beide onder de noemer targeted therapy vallen, zijn onder te verdelen in epidermale groeifactor receptoren remmers (EGFR- remmers) en Multikinaseremmers.

EGFR- remmers zijn medicijnen die extracellulair werken en ervoor zorgen dat de epidermale groeifactor, de signaalstof, zich niet aan de receptor op het celmembraan kan binden. Daardoor wordt de cel niet langer van bloed, en daarmee zuurstof en voeding, voorzien. Omdat kankercellen veel meer epidermale groeifactor receptoren bezitten dan gezonde cellen, wordt de groei van de kankercellen veel sterker geremd dan de groei van andere, gezonde cellen (Gutzmer et al., 2011; Oishi, 2008).

Multikinaseremmers zijn medicijnen die intracellulair werken. Ze hebben de eigenschap door het celmembraan te kunnen binnendringen en hechten zich daar vervolgens aan de receptor. Hierdoor kunnen ze de signaaltransductie deactiveren waardoor de cellulaire communicatie naar de celkern niet kan worden volbracht. Daardoor wordt de cel niet langer voorzien van bloed, waardoor de overdracht van signalen wordt geblokkeerd en de ongeremde deling en groei van kankercellen niet kan worden voortgezet (Keating & Santoro, 2009).

Uit vooronderzoek is gebleken dat targeted therapy minder hevige bijwerkingen geeft dan de reguliere chemotherapie. In tegenstelling tot reguliere chemotherapie worden bij targeted therapy alleen de kankercellen aangevallen en worden de gezonde cellen zoveel mogelijk in tact gelaten (Rodriguez- Murphy et al., 2011). Opvallend is dat ondanks targeted therapy de gezonde cellen zoveel mogelijk in tact laat, waardoor er minder bijwerkingen ontstaan, er toch vele dermatologische reacties optreden waaronder karakteristieke huidreacties. Met name de EGFR-remmers blijken heftige uitslag te geven variërend van een droge huid tot acneïforme dermatosen.

Deze huidreacties komen tot stand doordat de epidermale groei factor receptor (EGFR) is gelegen in de basale laag van de opperhuid. Het bevordert daar de differentiatie van keratinocyten en de ontwikkeling van de haarfollikels. De EGFR- remmers remmen niet alleen de EGFR overexpressie

in de kankercellen maar ook in de gezonde cellen. De remming van de EGFR in de gezonde cellen leidt tot veranderingen in de groei en migratie van de keratinocyten en tot verandering in de ontwikkeling van de haarfollikels. De verstoring in de groei en ontwikkeling van de haarfollikels kan bijdragen aan de lokalisatie van de acneiforme dermatosen. De verandering in groei kan een obstructie van de follikel geven en tesamen met ontstekingsreacties leidt dit tot een acne-achtige uitslag (Fabbrochini et al., 2012; Heidary et al., 2008; Hu et al., 2007). Een droge huid wordt veroorzaakt door een verstoring in het stratum granulosum onder invloed van EGFR-remmers (Hu et al., 2007).

Multikinaseremmers daarentegen geven één specifiek beeld, de hand-voet huidreactie (Heidary et al., 2008). De etiologie van de hand-voet huidreactie is tot op heden onbekend (Yang et al., 2007; Autier et al., 2008; Chu et al., 2008).

Agero et al. (2006) geven aan dat het moeilijk is om te bepalen wanneer de huidreacties na het gebruik van EGFR-remmers exact ontstaan. Dit omdat er in verschillende studies onder wisselende omstandigheden is waargenomen. Over het algemeen ontstaan de huidreacties na het begin van de behandeling met EGFR-remmers tussen één à drie weken. (Agero et al., 2006; Sipples, 2006; Heidary et al., 2008). Huidreacties na het gebruik van multikinaseremmers ontstonden tussen de 5 en 40 dagen (Yang et al., 2008; Lacouture et al., 2008; Heidary et al., 2008; Autier, Escudier, Wechsler, Spatz, & Robert, 2009).

De beschreven bijwerkingen zijn zelden levensbedreigend en nemen af nadat het medicijn niet langer gebruikt wordt (Esper et al., 2007; Jatoi & Nguyen, 2008; Fabbrochini et al., 2012; Segear et al., 2009; Joshi et al., 2010; Lacouture et al., 2008; Chu et al., 2008; Autier et al., 2008), maar hebben door de ernst van de klachten een grote invloed op de kwaliteit van leven van patiënten. De huidreactie wordt, zowel door patiënten als artsen, vaak gezien als onomkeerbare bijwerking in plaats van een behandelbare bijwerking, wat regelmatig leidt tot het onderbreken of zelfs het stopzetten van de behandeling (Potthoff et al., 2011; Segear et al., 2009; Joshi et al., 2010; Lacouture et al., 2008; Chu et al., 2008; Autier et al., 2008). Hiermee wordt het behalen van een gunstig resultaat door het gebruik van targeted therapy geriskeerd. Daarom is het van groot belang om het klinische beeld van huidreacties ontstaan door targeted therapy te herkennen en te kunnen signaleren, zodat tijdig actie kan worden ondernomen door middel van doorverwijzing naar een specialist (Eaby et al., 2008; Oishi, 2008; Sipples, 2006; Yang et al., 2007; Chu et al., 2008; Lacouture et al., 2008).

Probleemverkenning

Probleemanalyse

Targeted therapy wordt gebruikt om de groei van kankercellen te belemmeren. In de literatuur wordt erkend dat targeted therapy huidreacties geeft (Agero et al., 2006; Dahan et al., 2011; Eaby et al., 2008; Esper et al., 2007; Fabbrocini et al., 2012; Gutzmer et al., 2011; Heidary et al., 2008; Hu, Sadeghi, Pinter-Brown, Yashar & Chiu, 2007; Jatoi & Nguyen, 2008; Keating & Santoro, 2009; Lacoutoure, Reilly, Gerami & Guitart, 2011; Oishi et al., 2008; Potthoff et al., 2010; Ratain et al., 2006; Rodriguez-Murphy et al., 2011; Segaert et al., 2009; Sipples, 2006). Het herkennen van deze huidreacties ten gevolge van targeted therapy vereist expertise waarbij niet mag worden aangenomen dat iedere huidtherapeut hierover beschikt.

De huidtherapeut kan een grote rol spelen bij de signalering van deze huidreacties. Bij voldoende kennis kan de huidtherapeut de patiënt adviseren, eventueel behandelen of doorverwijzen naar een arts.

Probleemstelling

Huidreacties die ontstaan door targeted therapy vragen om specifieke kennis waarbij niet mag worden aangenomen dat iedere huidtherapeut hierover beschikt. Hierdoor wordt het voor een huidtherapeut lastiger een huidreactie ten gevolge van targeted therapy te herkennen en om te beoordelen of deze behandeld mag worden.

Vraagstelling

In hoeverre veroorzaakt targeted therapy door de huidtherapeut herkenbare huidreacties?

Doelstelling

Een bijdrage leveren aan kennisontwikkeling op het gebied van herkenning van huidreacties ontstaan door targeted therapy.

Relevantie

Huidtherapeuten zijn sinds 2011 direct toegankelijk. Dit betekent dat zij ook verantwoordelijk zijn voor de screening van patiënten. In dit onderzoeksrapport wordt door middel van evidence based informatie beschreven welke door de huidtherapeut herkenbare huidreacties kunnen ontstaan door targeted therapy. Met deze informatie kunnen huidtherapeuten in het werkveld deze specifieke huidreacties signaleren, de patiënt adviseren of eventueel behandelen.

Definiëring centrale begrippen

Targeted therapy: een type medicatie dat gericht is op het blokkeren van signalen bij kankercellen en daarbij de gezonde cellen zoveel mogelijk in tact laat. Door het blokkeren van signalen ontvangen de cellen geen groeisignalen en daardoor stopt de groei en ongeremde celdeling (Gutzmer et al., 2011; Oishi, 2008; Sipples, 2006; Esper, Gale & Muelhbauer, 2007; Heidary et al., 2008).

Signaaltransductie remmer: werkingsmechanisme dat de signaaloverdracht blokkeert (Gutzmer et al., 2011; Oishi, 2008).

EGF Receptor: bindt met de epidermale groei factor (EGF) waardoor signaaltransductie plaats vindt. Daardoor wordt de cel van bloed, en dus van zuurstof en voedingsstoffen, voorzien waardoor het kan groeien en delen (Gutzmer et al., 2011; Oishi, 2008).

EGFR remmer: medicatie die de signaaltransductie remt. Het werkt in op de epidermale groeifactor zodat deze zich niet langer aan de receptor kan binden (Gutzmer et al., 2011; Oishi, 2008).

Multikinaseremmers: medicatie die de signaaltransductie remt (Keating & Santoro, 2009).

Acneiforme dermatosen: een op acne lijkende uitslag (Agero et al., 2006; Segaeert et al., 2009).

Papulopustulaire uitslag: uitslag waarbij zowel papels als pustels worden waargenomen (Joshi et al., 2010; Fabbrochini et al., 2012).

Erythrodermie: diffuse roodheid van de huid ontstaan door massale vasodilatatie (Ji-Youn et al., 2010).

Hand- voet huidreactie: huiduitslag aan handen en voeten dat gepaard kan gaan met erytheem, vervelling, kloven en pijn (Autier et al., 2008; Yang et al., 2007; Heidary., 2008).

Materiaal en methode

In dit hoofdstuk wordt beschreven van welk materiaal gebruik is gemaakt en op welke wijze dit materiaal is verkregen.

Onderzoekstype

Dit onderzoek betreft een beschrijvend literatuur onderzoek waarbij gebruik gemaakt wordt van evidence based artikelen. Hiermee wordt de vraagstelling op wetenschappelijke wijze zo betrouwbaar mogelijk beantwoord.

Onderzoeksdesign

In dit beschrijvende literatuuronderzoek is onderzoek gedaan naar wetenschappelijke literatuur welke vervolgens zijn vergeleken, geanalyseerd en waar mogelijk conclusies uit gehaald zijn. Dit alles heeft plaats gevonden volgens een systematische manier van werken welke terug te vinden is bij materiaalverzameling.

Ethische aspecten

In dit literatuuronderzoek wordt rekening gehouden met ethische aspecten. Het is van belang dat deze te allen tijde gewaarborgd blijven. De patiëntgegevens zijn in elk artikel volledig geanonimiseerd. Verder blijkt geen enkele auteur uit de gevonden literatuur belang te hebben bij de resultaten. De gebruikte literatuur wordt adequaat en correct verwerkt in de literatuurlijst.

Materiaalverzameling

Het onderzoeksmateriaal is verkregen door gebruik te maken van een aantal verschillende hulpmiddelen. Deze hulpmiddelen staan hieronder beschreven.

Databanken

- Pubmed
- CINAHL
- Google Scholar

Zoektermen

Onderstaande (mesh) termen zijn gebruikt bij het onderzoek naar wetenschappelijke literatuur.

- Epidermal growth factor receptor
- Multikinase inhibitor
- Signal transduction inhibitors
- Common terminology criteria for adverse events
- Adverse skin effects
- Skin (reaction)
- Side effect
- Toxic
- Gefinitb
- Cetuximab
- Erlotinib
- Panitumumab
- Imatinib
- Nilotinib
- Sorafenib
- Sunitinib

Bovenstaande (mesh) termen zijn op verschillende wijze gecombineerd. In bijlage 1 is dit schematisch weergegeven. In dit schema is ook terug te vinden welke resultaten deze (mesh) termen hebben opgeleverd.

Limits

Onderstaande limits zijn toegepast bij in het onderzoek:

- Full text
- Engels
- Duits
- Literatuur gepubliceerd in de periode 2007-2012

Inclusie criteria

Onderstaande criteria geven aan welke criteria geïnccludeerd zijn in het onderzoek.

- Literatuur gepubliceerd in de periode 2007-2012.
- Engelse, Amerikaanse, Nederlandse en Duitse literatuur.
- Onderzoek uitgevoerd op mensen.
- Onderzoek uitgevoerd op oncologische patiënten.
- Onderzoek uitgevoerd op patiënten die targeted therapy (hebben) ondergaan.
- Het onderzoek moet huidreacties na targeted therapy beschrijven.

Exclusiecriteria

Onderstaande criteria geven aan welke criteria geëxcludeerd zijn in het onderzoek.

- Wetenschappelijke literatuur met publicatiedatum voor 2007.
- Het onderzoek mag niet uitgevoerd zijn op dieren.
- Huidreacties na medicijnen anders dan targeted therapy.
- Case reports

Flowchart

De gevonden literatuur is weergegeven in een flowchart. Deze flowchart is te vinden in bijlage 2.

Datapreparatie

De gevonden literatuur is geanalyseerd, geprepareerd en vervolgens verwerkt in de tabel met datapreparatie welke te vinden is in bijlage 3.

Data analyse

De gevonden wetenschappelijke literatuur is beoordeeld op methodologische kwaliteit aan de hand van de CBO beoordelingsformulieren. Er zijn twaalf systematische reviews gevonden en vijftien experimentele onderzoeken. De kwaliteit van deze reviews en onderzoeken is erg wisselend.

Aangezien er voor een experimenteel onderzoek geen CBO beoordelingsformulier is ontwikkeld werd het cohort onderzoek beoordelingsformulier gebruikt.

De uitwerking hiervan is te vinden in bijlage 4. Vervolgens is de beoordeelde literatuur ingedeeld op niveau van conclusie.

In bijlage 5 is de classificatietabel weergegeven welke de methodologische kwaliteit van individuele onderzoeken en niveau van conclusie aangeeft.

Resultaten

In het hoofdstuk resultaten zijn de huidreacties ontstaan door targeted therapy in twee groepen weergegeven, de EGFR-remmers en de multikinaseremmers. In beide groepen zijn de ontstane reacties per huidreactie verwerkt.

Tijdens het zoekproces naar huidreacties ontstaan door EGFR-remmers is zowel gezocht op EGFR-remmers als op zichzelfstaand medicijn en EGFR-remmers als groep. Omdat er veel literatuur te vinden is over EGFR-remmers als veroorzakers van huidreacties, zijn deze regelmatig in een review als groep beschreven. In deze artikelen worden de huidreacties beschreven, maar wordt er vaak geen melding gemaakt van specifieke informatie zoals het aantal patiënten en de huidreacties in graden.

Daarom is besloten ook te zoeken op EGFR-remmers als op zichzelfstaand medicijn.

Hieruit kwamen veelal experimentele onderzoeken naar voren waarin meer specifieke informatie werd gegeven over het aantal patiënten en de verschillende gradaties van huidreacties.

Een schematisch overzicht van alle huidreacties ontstaan door EGFR-remmers wordt weergegeven in tabel 1.

Bij het zoeken naar artikelen over multikinaseremmers kwam telkens het medicijn Sorafenib naar voren, ook al werd enkel de zoekterm 'multikinaseremmer' gebruikt.

Een schematische weergave van alle huidreacties ontstaan multikinaseremmers wordt weergegeven in tabel 2.

Al vroeg in het onderzoek kwam naar voren dat het onduidelijk is of een huidtherapeut de ontstane huidreacties kan behandelen. Deels omdat de oorzaak van de huidreacties onbekend is en deels omdat de huidreacties enkel met medicijnen behandeld kunnen worden. De belangrijkste taak van een huidtherapeut is in dit geval de herkenning en signalering. Het hoofdstuk resultaten is dan ook daarop gericht.

Het meetinstrument dat in alle gevonden artikelen werd gebruikt is De Common Terminology Criteria for Adverse Events (versie 3.0). Hieronder wordt een verdere uitleg gegeven over dit meetinstrument.

Meetinstrument

De Common Terminology Criteria for Adverse Events (versie 3.0) is ontwikkeld in 2006 door The National Cancer Institute. Het is ontwikkeld om de bijwerkingen van de behandeling van kanker weer te geven volgens een schaalindeling. Hierbij worden bijwerkingen ingedeeld op schaal van ernst, te weten graad 1 t/m 5. Graad 1 geldt voor milde bijwerkingen en graad 5 voor zeer ernstige bijwerkingen, welke kunnen leiden tot het overlijden van patiënten.

In bijlage 6 staat het schema nader weergegeven.

EGFR-remmers

Huidreacties die veelvuldig voorkomen bij het gebruik van EGFR-remmers zijn het ontstaan van een droge huid, het ontwikkelen van acneïforme dermatosen, pijnlijke kloven en craquelé eczeem (Heidary et al., 2008; Eaby et al., 2008; Fabbrocini et al., 2012; Segaeart et al., 2009; Sipples, 2006; Gutzmer et al., 2011; Potthoff et al., 2010; Joshi et al., 2010; Dahan et al., 2011; Rodriguez-Murphy et al., 2011).

De meest voorkomende huidreactie bij de EGFR-remmers zijn acneïforme dermatosen welke optreden bij ~45-100% van de patiënten (Potthoff et al., 2012; Segaeart et al., 2009).

Acneïforme dermatosen danken hun naam aan de gelijkenis met acne vulgaris echter nemen pustels, in tegenstelling tot acne vulgaris, de plaats in van comedonen (Agero et al., 2006; Segaeart et al., 2009). Acneïforme dermatosen ontstaan in een vroeg stadium als erythemateuze folliculaire papels welke kunnen evolueren in pustels (Agero et al., 2006; Lacoutoure et al., 2010). Deze huiduitslag is gelokaliseerd op plaatsen waarbij talgklieren in groten getale voorkomen, dus op het gezicht, de nek, de hoofdhuid en het bovenste gedeelte van de romp (Sipples, 2006; Heidary et al., 2008). Agero et al. (2006) geven aan dat er ook meldingen zijn van littekens en hyperpigmentaties.

De huidreactie kan echter ook gepaard gaan met pijn, zweren en schilfering (Joshi et al., 2010). Heidary et al. (2008) beschrijven het beeld van derdegraads acneiforme dermatosen die gepaard gaan met erythemateuze plaques, pustels, bloedende korsten en ulceratie. In een onderzoek naar de bijwerkingen van de EGFR-remmer Cetuximab beschrijven Dahan et al. (2011) dat 24% van de 58 patiënten eerstegraads acneiforme dermatosen hebben opgelopen. Een tweedegraads reactie van acneiforme dermatosen vond plaats bij 48% van de patiënten en bij 15% van de patiënten gaf het medicijn een derdegraads acneiforme dermatosen reactie. Een ander onderzoek naar de EGFR-remmer Cetuximab dat werd uitgevoerd door Rodriguez-Murphy et al (2011) omvat 43 patiënten. Hier ontstond bij 48,3% van de patiënten eerstegraads acneiforme dermatosen. Tweedegraads acneiforme dermatosen (Afb. 2) werden waargenomen bij 44,8% van de Cetuximab gebruikers en 10,3% van de patiënten hebben derdegraads acneiforme dermatosen (Afb. 3) ervaren.



Afbeelding 2: Tweedegraads acneiforme dermatosen op het gelaat na gebruik van EGFR-remmers.



Afbeelding 3: Derdegraads acneiforme dermatosen gelokaliseerd op de rug na gebruik van de EGFR-remmer cetuximab.

Deze afbeeldingen zijn overgenomen van Segaert, Chiritescu, Lemmens, Dumon, Van Cutsem, & Tejpar (2009) [Skin toxicities of targeted therapies.] Auteursrechtgebende onbekend.

Meerdere onderzoeken, waaronder het onderzoek van Fabbrochini et al. (2012), beschrijven eenzelfde beeld als acneiforme dermatosen maar worden in de rapportages beschreven als papulopustulaire uitslag. In het onderzoek van Fabbrochini et al. (2012) worden 34 patiënten beschreven die gebruik maken van EGFR-remmers. 55,88% van deze patiënten vertonen enige vorm van papulopustulaire uitslag waarbij niet is aangegeven om welke graden het gaat. Joshi et al. (2010) hebben een onderzoek uitgevoerd onder 67 patiënten welke elk gebruik maken van enige vorm van EGFR-remmers. 26,9% van de patiënten heeft tijdens het gebruik met een EGFR-remmer een eerstegraads papulopustulaire uitslag ervaren. Een groter percentage, 47,8% van de patiënten, hebben een tweedegraads papulopustulaire uitslag ontwikkeld. Ook derdegraads papulopustulaire uitslag werd gezien bij dit onderzoek, 7,5% van de patiënten hebben die huidreactie ervaren.

Ook wordt met grote mate huiduitslag gerapporteerd bij patiënten die EGFR-remmers gebruiken. Deze huidreactie wordt veelal in het algemeen beschreven waarbij de verschillende gradaties niet worden aangegeven (Oishi, 2008; Eaby et al., 2007; Esper et al., 2007; Capuzzo et al., 2012). Een eerstegraads huiduitslag geeft namelijk enkel erytheem en kan gevlekt of met enkele papels verschijnen ("Common Terminology Criteria", 2006). Ji-Youn et al. (2011) beschrijven echter wel de eerstegraads huiduitslag. Deze huidreactie ontstond bij 39% van de 54 onderzochte patiënten. Een tweedegraads huiduitslag geeft erytheem, welke vlekkelig of met enkele papels kan verschijnen. Daarnaast geeft de tweedegraads huiduitslag jeuk en kan het gepaard gaan met desquamatie op minder dan 50% van het lichaamsoppervlak ("Common Terminology Criteria", 2006). Ji-Youn et al. (2011) geven aan dat deze tweedegraads huidreactie bij 32% van de 54

onderzochte patiënten is ontstaan.

Derdegraads huiduitslag geeft opnieuw de voorgaand beschreven symptomen maar deze nemen een ernstigere vorm omdat het erytheem wordt verergerd naar erythrodermie. Hierbij is een diffuse roodheid van de huid te zien veroorzaakt door massale vasodilatatie. Ook schilfering wordt bij deze gradatie waargenomen, het bedekt meer dan 50% van het totale lichaamsoppervlak. Deze ernstige vorm van huiduitslag wordt beschreven Ji-Youn et al. (2011). Zij hebben deze huidreactie bij 2% van de 54 patiënten waargenomen. Vierdegraads huiduitslag kenmerkt zich door exfoliatieve erythrodermie waarbij ook ulceratie en blaren worden gezien. Meerdere onderzoeken beschrijven de derde- en vierdegraads huidreacties gezamenlijk. Zo beschrijven Oishi et al. (2008) een onderzoek onder 57 patiënten die de EGFR-remmer cetuximab gebruiken waarvan 18% van de patiënten een graad 3/4 huiduitslag heeft ervaren. In hetzelfde onderzoek worden ook 342 patiënten beschreven die de EGFR-remmer gefitinib gebruiken. Bij een dosering van 250 mg ervaart 4% van de patiënten een graad 3/4 huiduitslag terwijl patiënten die een dosering van 500 mg toegediend kregen 12% een graad 3/4 huiduitslag heeft ervaren. Ook Cappuzzo et al. (2010) beschrijven een graad 3/4 huiduitslag. Zij geven aan dat bij 9% van de 437 patiënten die de EFGR-remmer erlotinib gebruikten een graad 3/4 huiduitslag is ontstaan. Zoals eerder aangegeven wordt de huiduitslag veelal in het algemeen aangegeven zonder daarbij gradaties te beschrijven. Oishi et al. (2008) geven aan dat 86 % van de 57 gebruikers van de EGFR -remmer cetuximab enige vorm van huiduitslag hebben ervaren. In hetzelfde onderzoek wordt beschreven dat bij 60% van de 342 patiënten die 250 mg gefitinib kregen toegediend ook enige vorm van huiduitslag ontstond. Bij de patiënten die 500 mg gefitinib kregen toegediend werd de huiduitslag in 74% van de gevallen waargenomen. Capuzzo et al. (2011) beschrijven ook enige vorm van huiduitslag na het gebruik van de EGFR- remmer erlotinib. Bij 60% van de 437 patiënten is huiduitslag ontstaan.

Fabbrochini et al. (2012) geven aan dat het gebruik van EGFR-remmers bij meer dan 90% van de patiënten zorgt voor een wijd verspreide droogheid van de huid. In een eigen onderzoek onder 34 patiënten vertoonde 14% van de patiënten tekenen van droogheid van de huid. Hierbij vertoonden 9% van de patiënten een eerstegraads droge huid reactie, 4% van de patiënten een tweedegraads droge huidreactie en werd bij 1% van de patiënten een derdegraads droge huid reactie waargenomen (Fabbrochini et al., 2012).

Rodriguez-Murphy et al. (2011) beschrijven in hun onderzoek 43 patiënten die de EGFR-remmer Cetuximab gebruiken. 23,3% van de patiënten heeft tijdens het gebruik van de Cetuximab verschijnselen van een droge huid ervaren.

Het onderzoek van Ji-Youn et al. (2011) geeft aan dat bij de 54 patiënten die de EGFR-remmer Gefitinib gebruiken bij 56% een eerstegraads droge huidreactie optreedt. Bij 4% van de patiënten ontstond een tweedegraads droge huid reactie.

Een ander onderzoek uitgevoerd door Joshi et al. (2012) beschrijft de vertoning van een eerstegraads droogheid van de huid bij 19,4% van de 67 patiënten. Tweedegraads droogheid van de huid werd waargenomen bij 20,9% van de patiënten.

Een andere huidreactie die pas in een later stadium optreedt is het craquelé eczeem, ook wel asteatotisch eczeem genoemd. Deze huidreactie wordt beschreven door Potthoff et al. (2012). Het craquelé eczeem ontstaat bij ~4-100% van de patiënten na 1-2 maanden gebruik van de EGFR-remmers. Het verschijnt niet enkel in het gelaat en op het bovenste gedeelte van de romp maar ook op de overige extremiteiten en de slijmvliesen.

De onderzoekers geven aan dat in een eerder onderzoek is gebleken dat 100% van de patiënten die langer dan 6 maand EGFR-remmers hebben gebruikt allen enige vorm van craquelé eczeem hebben ervaren.

Pijnlijke kloven in de huid worden met grote regelmaat gerapporteerd bij het gebruik van EGFR-remmers. De voorkeursplaats van deze kloven zijn de vingertoppen en de tenen. Deze aandoening wordt in verband gebracht met het craquelé eczeem.

De algehele incidentie van deze huidreactie is ~18% waarvan 3% manifesteert in een graad 3 reactie (Potthoff et al., 2012).

Ook Rodriguez-Murphy et al. (2011) maken melding van het ontstaan van kloven. In hun onderzoek uitgevoerd onder 43 patiënten de de EGFR-remmer Cetuximab gebruikten vertoonden 7% van de patiënten kloven.

In onderstaande tabel staan de huidreacties die worden vermeldt in de bovenstaande tekst schematisch weergegeven zodat in één oogopslag duidelijk wordt in hoeverre huidreacties voorkomen bij het gebruik van targeted therapy.

Tabel 1							
Onderzoek	Aantal patiënten	Medicatie	Toepassing	Huidreacties			
				Graad 1	Graad 2	Graad 3	Graad onbekend
Dahan et al. 2011	58	Cetuximab 400 mg startdosis 250 mg vervolgdosis	Darmkanker	AD 24%	AD 48%	AD 15%	-
Rodriguez-Murphy et al. 2011	43	Cetuximab 400 mg startdosis 250 mg vervolgdosis	Darmkanker	AD 48,3%	AD 44,8%	AD 10,3%	Droge huid 23,3% Kloven 7%
Fabbrocini et al., 2012	34	EGFR-remmers dosering niet bekend	Niet bekend	Droge huid 9%	Droge huid 4%	Droge huid 1%	PU 55,88% Droge huid 14%
Joshi et al., 2010	67	EGFR – remmers dosering niet bekend	Niet bekend	PU 26,9% Droge huid 19,4%	PU 47,8% Droge huid 20,9%	PU 7,5%	-
Ji-Youn et al. 2011	54	Gefitinib 250 mg per dag	Longkanker	Huiduitslag 39% Droge huid 56%	Huiduitslag 32% Droge huid 4%	Huiduitslag 2%	-
Potthoff et al. 2012	onbekend	EGFR- remmers dosering niet bekend	Niet bekend	-	-	Kloven 3%	AD ~45-100% Craquelé eczeem ~4-100% Kloven 18%
Oishi, 2008	57	Cetuximab dosering niet bekend	Niet bekend	-	-	Huiduitslag 18%	Huiduitslag 86%
Capuzzo et al., 2011	437	Erlotinib 150 mg per dag	Longkanker	-	-	-	Huiduitslag 60%

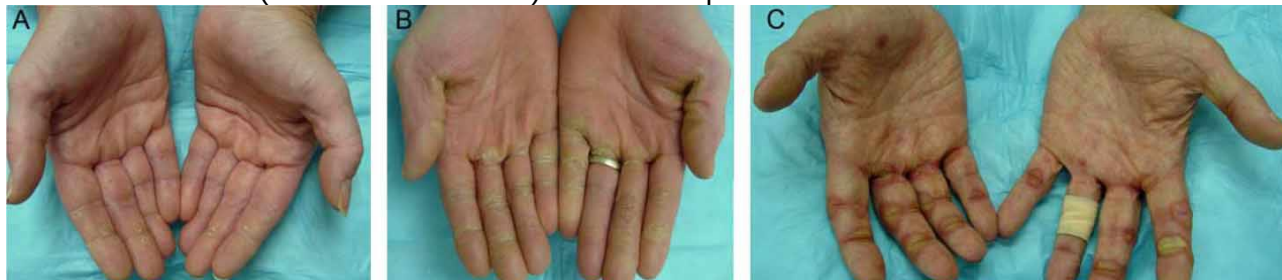
Afkortingen: AD= acneiforme dermatosen; PPU= papulopustulaire uitslag

In bijlage 6 staat de Common Terminology Criteria for Adverse Events (versie 3.0) waarin de verschillende huidreacties per gradatie zijn beschreven.

Multikinaseremmers

De multikinaseremmer die wordt beschreven in dit onderzoeksrapport is Sorafenib.

Hoewel dit medicijn veilig is bevonden en het succesvol wordt ingezet bij het behandelen van het niercelcarcinoom en het levercelcarcinoom (Yang et al., 2007; Heidary et al., 2008), geeft het bij ~90% van de patiënten huiduitslag. Hiervan ontwikkelt ~60% van de patiënten een hand-voet huidreactie (Yang et al., 2007). Ratain et al. (2006) geven in hun onderzoek aan dat 62% van de 202 patiënten een hand-voet huidreactie (Afb. 4) heeft ervaren. Chu et al. (2008) beschrijven een incidentie van 42% (95% CI: 24.9-61.3%) onder 4020 patiënten.



Afbeelding 4: Diverse gradaties hand- voet huidreacties na het gebruik van sorafenib. A (graad 1), B (graad 2), C (graad 3). De afbeelding is overgenomen van Chu et al. (2008) [Risk of hand-foot skin reaction with sorafenib: A systematic review and meta-analysis.] Auteursrechthebbende onbekend.

In meerdere onderzoeken werd beschreven dat patiënten een tintelend en brandend gevoel ervaren waarna vrij snel erythemateuze vlekken ontstaan die zich vervolgens verder ontwikkelen (Autier et al., 2008; Yang et al., 2007). Eerstegraads hand-voet huidreacties kenmerken zich door minimale pijnloze huidveranderingen. Autier et al. (2009) beschrijven in hun onderzoek onder 43 patiënten die de multikinaseremmer Sorafenib gebruiken de eerstegraads huidreacties die zijn ontstaan. 37% van deze patiënten heeft tijdens het onderzoek een eerstegraads hand-voet huidreactie ervaren. Ook Yang et al. (2008) beschrijven eerstegraads reacties bij 11% van de 9 onderzochte patiënten.

Tweegraads huidreacties laten wel huidveranderingen zien zoals het vervellen van de huid en het ontstaan van blaren of oedeem. Al deze reacties kunnen pijnlijk zijn maar de patiënten ervaren hierbij nog geen belemmering in hun dagelijks leven ("Common Terminology Criteria", 2006). In het onderzoek van Autier et al. (2009) werden ook tweedegraads hand-voet huidreacties waargenomen bij de 43 deelnemende patiënten. Hiervan bleek 19% een tweedegraads hand-voet huidreactie te hebben ervaren. De tweedegraads hand-voet huidreactie wordt ook beschreven door Yang et al. (2008). Zij geven aan dat bij 33% van de 9 patiënten een tweedegraads hand-voet huidreactie is ontstaan.

Een veelvuldig gerapporteerde reactie is de derdegraads hand-voet huidreactie welke in grote getale blijkt voor te komen. Deze derdegraads hand-voet huidreactie wordt gekenmerkt door goed afgebakende, gevoelige, erythemateuze papels en plaques met grijze blaren of hyperkeratosische eeltachtige leasies. Hyperkeratose presenteert zich in de meeste gevallen als geelachtige, pijnlijke, hyperkeratotische plaques en is in sommige gevallen omgeven met een erythemateuze en/ of oedemateuze rand (Autier et al., 2008; Yang et al., 2007; Ratain et al., 2006; Lacouture et al., 2008).

De hyperkeratosische leasies zijn voornamelijk gelokaliseerd op de plaatsen waar de druk het hoogst is, namelijk op de hakken en middenvoetsbeentjes (Autier et al., 2008). De overige beschreven leasies ontwikkelen zich voornamelijk op de handpalmen, voetzolen en de distale kootjes van zowel de vingers als de tenen (Autier et al., 2008; Yang et al., 2007).

Het onderzoek van Lacouture et al. (2008) beschrijft een derdegraads hand-voet huidreactie bij 75% van de 12 deelnemende patiënten. Ook Yang et al. (2008) beschrijven een hoog percentage. Zij geven aan dat 33% van de 9 patiënten een derdegraads hand-voet huidreactie heeft ervaren. Andere onderzoeken zoals het onderzoek van Autier et al. (2009) vermelden een veel lagere incidentie. Zij beschrijven een onderzoek onder 43 patiënten waarvan 5% een derdegraads hand-voet huidreactie heeft opgelopen. Chu et al. (2008) beschrijven een gemiddelde incidentie van 8.9% (95% CI: 6.3-12.3%) in een review met 4020 patiënten. Ook Ratain et al. (2006) spreken van

een lagere incidentie, 13% van de 202 patiënten heeft een derdegraads hand-voet huidreactie ervaren.

Naast de veel voorkomende hand-voet huidreactie wordt in het onderzoek van Ratain et al. (2006) ook onderzoek gedaan naar de algemene bijwerkingen van de multikinaseremmer Sorafenib. In dit onderzoek werden ook andere huidreacties waargenomen.

Ratain et al. (2006) melden derdegraads huiduitslag bij 2% van de 202 deelnemende patiënten. Bij 15% van de patiënten is oedeem ontstaan. Ook geven zij aan dat 23% van de patiënten een droge huid heeft ervaren.

Onderstaande tabel geeft een schematisch overzicht van de hierboven beschreven incidentie van huidreacties ontstaan na het gebruik van de multikinaseremmer Sorafenib.

Tabel 2							
Onderzoek	Aantal patiënten	Medicatie	Toepassing	Huidreacties			
				Graad 1	Graad 2	Graad 3	Graad onbekend
Ratain et al., 2006	202	Sorafenib tweemaal daags 400 mg	Longkanker, niercelcarcinoom, lymfklierkanker, levercarcinoom	-	-	HVHR 13% Huiduitslag 2%	HVHR 62% Huiduitslag 66% Oedeem 15% Droge huid 23%
Chu et al., 2008	4020	Sorafenib tweemaal daags 400 mg	Niercelkanker, longkanker, leverkanker en melanoom	-	-	HVHR 8.9% (95% CI: 6.3-12.3%)	HVHR 42.0% (95% CI: 24.9-61.3%)
Autier et al., 2009	43	Sorafenib 400 mg per dag	Niercelcarcinoom	HVHR 37%	HVHR 19%	HVHR 5%	-
Yang et al., 2008	9	Sorafenib tweemaal daags 400 mg	Niercelkanker, leverkanker, melanoom	HVHR 11%	HVHR 33%	HVHR 33%	-
Lacouture et al., 2008	12	Sorafenib variërend van 200mg tot 400mg twee maal daags.	Leverkanker, niercelcarcinoom, ovariumcarcinoom	-	-	HVHR 75%	-

Afkorting: HVHR= Hand-voet huidreactie

In bijlage 6 staat de Common Terminology Criteria for Adverse Events (versie 3.0) waarin de verschillende huidreacties per gradatie zijn beschreven.

Bij signalering van symptomen dient zo spoedig mogelijk een arts op de hoogte te worden gebracht. De symptomen worden vervolgens plaatselijk behandeld met medicatie (Yang et al., 2007; Chu et al., 2008; Lacouture et al., 2008; Oishi, 2008; Sipples, 2006; Segeart et al., 2009) of de dosering wordt verlaagd (Yang et al., 2007; Chu et al., 2008; Autier et al., 2008; Potthoff et al., 2011; Segeart et al., 2009; Joshi et al., 2010; Lacouture et al., 2008).

Conclusie

In de conclusie van dit onderzoeksrapport wordt met behulp van de onderzoeksresultaten antwoord gegeven op onderstaande vraagstelling.

In hoeverre veroorzaakt targeted therapy door de huidtherapeut herkenbare huidreacties?

In de literatuur wordt erkend dat targeted therapy huidreacties geeft. Deze huidreacties komen voor in verschillende variaties en gradaties.

EGFR remmers

Uit alle beschreven onderzoeken waarbij patiënten met EGFR-remmers werden behandeld is gebleken dat huidreacties de meest voorkomende bijwerking zijn.

~45% - 100% van de patiënten die EGFR-remmers gebruiken ontwikkelen acneiforme dermatosen. Daaruit kan worden geconcludeerd dat dit de meest voorkomende huidreactie is die wordt veroorzaakt door EGFR-remmers (Potthoff et al., 2012; Segearta et al., 2009).

Acneiforme dermatosen kunnen in een vroeg stadium herkend worden aan erythemateuze folliculaire papels welke zich ontwikkelen in pustels (Agero et al., 2006; Lacoutoure et al., 2010). Heidary et al. (2008) beschrijven in hun onderzoek derdegraads acneiforme dermatosen welke herkenbaar zijn door erythemateuze plaques, pustels, bloedende korsten en ulceratie. In meerdere onderzoeken wordt erkend dat deze derdegraads acneiforme dermatosen met enige regelmaat bij patiënten wordt waargenomen (Dahan et al., 2011; Rodriguez-Murphy et al., 2011; Joshi et al., 2010). Echter worden vierdegraads acneiforme dermatosen niet beschreven in de geincludeerde onderzoeken noch worden deze vermeldt in de Common Terminology Criteria for Adverse Events (versie 3.0). De acneiforme dermatosen zijn gelokaliseerd op plaatsen waarbij talgklieren in groten getale voorkomen, dus op het gezicht, de nek, de hoofdhuid en het bovenste gedeelte van de romp (Sipples, 2006; Heidary et al., 2008). De leasies verschijnen minder vaak op de armen, benen, buik, billen, handpalmen en voetzolen (Agero et al., 2006; Sipples, 2006). De huidreacties ontstaan gemiddeld na één à drie weken na de start van de behandeling (Agero et al., 2006; Sipples, 2006; Heidary et al., 2008).

Craquelé eczeem, een droge huid en huiduitslag zijn huidreacties die naast acneiforme dermatosen bij vele patiënten worden waargenomen. Anders dan bij acneiforme dermatosen wordt huiduitslag wel in een vierdegraads verschijningsvorm waargenomen (Oshi, 2008; Capuzzo et al., 2011). Het beeld van eerstegraads- en tweedegraads reacties omvat erytheem dat vlekkelig of met papels kan verschijnen. De derde- en vierdegraads reacties presenteren zich ernstiger en kunnen ulceratie tot gevolg hebben.

Patiënten die langer dan zes maanden gebruik hebben gemaakt van EGFR-remmers hebben allen een craquelé eczeem ontwikkeld. Het craquelé eczeem werd waargenomen in verschillende gradaties. Ook pijnlijke kloven zijn met enige regelmaat gerapporteerd en worden in verband gebracht met het craquelé eczeem (Potthoff et al., 2012).

Multikinaseremmers

De multikinaseremmer die in dit onderzoeksrapport is beschreven is het medicijn sorafenib .

Uit onderzoek is gebleken dat Sorafenib bij ~90% van de patiënten zorgt voor huidreacties.

Bij ~60% van deze patiënten ontstaat enige vorm van een hand-voet reactie (Yang et al., 2007; Ratain et al., 2006; Chu et al., 2008). Daarnaast wordt ook een droge huid, oedeem en huiduitslag met enige regelmaat waargenomen (Retain et al., 2006).

In alle beschreven onderzoeken wordt de hand- voet huidreactie waargenomen, variërend van graad één tot graad drie. In de onderzoeken van Autier et al. (2008) en Yang et al. (2007) wordt

aangegeven dat patiënten een tintelend en brandend gevoel te ervaren, waarna al vrij snel erythemateuze vlekken ontstaan. Tweedegraads hand-voet huidreacties worden herkend door oedeem, blaren en het vervellen van de huid, wat gepaard kan gaan met pijn.

Meerdere onderzoekers beschrijven derdegraads hand-voet huidreacties welke gekenmerkt worden door afgebakende, gevoelige, erythemateuze papels en plaques met grijze blaren of hyperkeratosische eeltachtige leasies welke gepaard gaan met pijn (Autier et al., 2008; Yang et al., 2007; Ratain et al., 2006; Lacouture et al., 2008). Daarnaast geven derdegraads huidreacties, in tegenstelling tot eerste- en tweedegraads huidreacties, belemmering in het dagelijks leven ("Common Terminology Criteria", 2006).

Discussie

In dit onderzoeksrapport zijn meerdere discussiepunten naar voren gekomen. Onderstaande discussie geeft onze gezamenlijke discussiepunten weer. De individuele discussies zijn terug te vinden in bijlage 7.

Al vroeg in het onderzoek kwam naar voren dat het onduidelijk is of een huidtherapeut de ontstane huidreacties door targeted therapy kan behandelen. Deels omdat de oorzaak van de huidreacties onbekend is en deels omdat de huidreacties enkel met medicijnen behandeld kunnen worden. De belangrijkste taak van een huidtherapeut is dan ook de herkenning en signalering. Dit is de reden waarom niet verder op de behandelbaarheid van de huidreacties door een huidtherapeut wordt ingegaan.

Tijdens het zoekproces is in de groep van de EGFR-remmers zowel op medicijn- als op groepsniveau gezocht. Beide zoektermen leverden in eerste instantie veel bruikbare informatie op. Na het analyseren en prepareren van de data bleken veel artikelen niet de gewenste informatie te bevatten, zoals specifieke huidreacties weergegeven in graden.

Uiteindelijk is in het hoofdstuk resultaten in de paragraaf van de EGFR-remmers zowel EGFR-remmers als opzichzelfstaand medicijn en als groep beschreven. Daardoor zijn de doseringen van de medicatie niet altijd duidelijk. Door het missen van de doseringen konden er geen vergelijkingen worden gemaakt tussen de gevonden medicaties onderling en is niet vast te stellen of de gradaties van de huidreacties daardoor verschillen.

In het zoekproces naar multikinaseremmers kwamen vooral artikelen naar voren over het medicijn Sorafenib, ook al werd alleen de term multikinaseremmer gebruikt. Na dit bij meerdere databanken te hebben ingevoerd bleek in vrijwel alle gevallen de huidreactie te zijn ontstaan door de multikinaseremmer Sorafenib. Enkele gevonden artikelen gingen over een andere multikinaseremmer, Sunitinib, maar deze artikelen voldeden niet aan onze inclusiecriteria. Vandaar de keuze om enkel Sorafenib als multikinaseremmer te beschrijven.

Ons streven was om wetenschappelijke literatuur gepubliceerd tussen 2007 en 2012 te gebruiken in dit onderzoeksrapport. Deze inclusiecriteria hebben wij moeten bijstellen naar het jaar 2006 omdat de artikelen van Retain et al. (2006), Sipples et al. (2006) en Agero et al. (2006), zeer bruikbare informatie bevatten.

Alle artikelen zijn ingedeeld naar mate van bewijskracht en in niveau van conclusie (CBO, 2006). In dit literatuuronderzoek zijn veel artikelen geïncludeerd die een experimenteel onderzoek uitvoerden met een medicijn om zo de bijwerkingen te bepalen. Hierdoor was er in de meeste gevallen geen controlegroep aanwezig. De methodologische kwaliteit van de onderzoeken was daarom ook erg wisselend. De variatie op de methodologische kwaliteit en het niveau van conclusie kan effect hebben op de betrouwbaarheid van dit onderzoeksrapport.

In de gevonden artikelen is telkens de Common Terminology Criteria for Adverse Events (versie 3.0) gebruikt. Dit meetinstrument is in 2006 ontwikkeld en voldoet daarmee niet meer aan de eis om artikelen/ en meetinstrument te includeren welke na 2007 zijn gepubliceerd of ontwikkeld. De vernieuwde versie, 4.0, is in 2009 geïntroduceerd. Omdat echter alle gevonden onderzoeken gebruik hebben gemaakt van de Common Terminology Criteria for Adverse Events (versie 3.0) hebben wij besloten deze versie als meetinstrument te gebruiken.

In verschillende artikelen wordt gebruik gemaakt van twee termen om een acne-achtige huidreactie te beschrijven. De meerderheid van de onderzoekers maakt gebruik van de term acneiforme dermatosen welke ook terug te vinden is in de Common Terminology Criteria for Adverse Events. Enkele auteurs waaronder Fabbrocini et al. (2012) en Joshi et al. (2010) beschrijven acne-achtige huidreacties als papopustulaire uitslag. Hierbij is dus opvallend dat er in de terminologie nog geen eenduidige benaming wordt gebruikt. Het beeld dat beide onderzoekers geven van de papopustulaire uitslag is gelijk aan het beeld van acneiforme dermatosen maar er mag niet vanuit worden gegaan dat het ook werkelijk om dezelfde huidreactie gaat. Daarom zijn zowel de acneiforme dermatosen als de papopustulaire uitslag apart beschreven bij de resultaten.

In dit onderzoek is geen enquête uitgevoerd onder huidtherapeuten om de (on)bekendheid van huidreacties na targeted therapy te bepalen. Een enquête had de (on)bekendheid beter in kaart kunnen brengen.

Aanbevelingen

In dit hoofdstuk van het onderzoeksrapport worden een aantal aanbevelingen gegeven.

In de beschreven onderzoeken naar EGFR-remmers zijn zowel EGFR-remmers als opzichzelfstaand medicijn en als groep beschreven. Bij de EGFR-remmers beschreven als groep werd de dosering van de medicatie niet altijd duidelijk vermeld. Ook is duidelijk geworden dat patiënten onder verschillende omstandigheden zijn behandeld. Door het verschil in medicatie, dosering en de duur van de behandeling konden geen vergelijkingen worden gemaakt tussen de gevonden medicaties onderling, en is niet vast te stellen of de gradaties van de huidreacties daardoor verschillen. Door patiënten onder dezelfde omstandigheden te behandelen zullen resultaten nog specifiek en betrouwbaarder worden.

In de terminologie wordt nog geen eenduidige benaming gebruikt om een acne-achtige uitslag te beschrijven. Een acne-achtige huidslag wordt beschreven als acneiforme dermatosen of papulopustulaire uitslag. De symptomen komen echter overeen. Aanbevolen wordt om meer duidelijkheid te krijgen over de etiologie om zo te bepalen of eenzelfde term kan worden toegepast.

Het wordt aanbevolen om in de toekomst een enquête uit te voeren om de (on)bekendheid van huidreacties na targeted therapy te bepalen. Hierdoor wordt de (on) bekendheid beter in kaart gebracht.

Literatuurlijst

- Agero, A.L., Dusza, S. W., Benvenuto-Andrade, C., Busam, K. J., Myskowski, P., Halpern, C. A. (2006) Dermatologic side effects associated with the epidermal growth factor receptor inhibitors. *J Am Acad Dermatol*, 55 (4), 657-670
- Chu, D., Lacouture, M., Fillos, T., Wu, S., (2008) Risk of hand/foot skin reaction with sorafenib: A systematic review and meta-analysis. *Acta Oncologica*, 47, 176-186
- Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE). (2006). Geraadpleegd 27 september 2012, op http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf
- Dahan L., Norguet E., Etienne-Grimaldi M.C., Formento J.L., Gasmi M., Nanni I., Gaudart J., Garcia S., Ouafik L., Seitz J., Milano G. (2011). Pharmacogenetic profiling and cetuximab outcome in patients with advanced colorectal cancer. *BMC Cancer*, 11:496.
- Esper, P., Gale, D., & Muelhbauer, P., (2007). What kind of rash is it? Deciphering the Dermatologic Toxicities of Biologic and Targeted Therapies. *Clinical journey of oncology nursing*, 11, 659-666.
- Eaby, B. , Culkin, A. , Lacouture, M.E. (2008). An interdisciplinary Consensus on Managing Skin Reactions Associated With Human Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors. *Clinical Journal of Oncology Nursing*, 12, 283-290.
- Fabbrocini, G. , Cameli, N. , Concetta Romano, M. , Mariano, M. , Panariello, L. , Bianca, D. et al. (2012). Chemotherapy and skin reactions. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 31, 50-56.
- Gutzmer, R., Wollenberg, A., Ugurel, S., Homey, B., Ganser, A., & Kapp, A., (2011). Cutaneous side effects of new antitumor drugs. *Deutsches Ärzteblatt International*, 109, 133-140.
- Heidary, N., Naik, H., & Burgin, S. (2008). Chemotherapeutic agents and the skin: An update. *J Am Acad Dermatol*, 58, 545-570.
- Hu, J. C., Sadeghi, P., Pinter-Brown, L. C., Yashar, S., & Chiu, M. W. (2007). Cutaneous side effects of epidermal growth factor receptor inhibitors: Clinical presentation, pathogenesis, and management. *American Academy of dermatology*, 56, 317-326.
- Jatoi, A., & Nguyen, P. L. (2008). Do Patients Die from Rashes from Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors? A Systematic Review to Help Counsel Patients About Holding Therapy. *The oncologist*, 13, 1201-1204.
- Keating, G. M., & Santoro, A., (2009). Sorafenib A Review of its Use in Advanced Hepato-cellular Carcinoma. *Adis drug evaluation*, 69, 223-240.
- Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO. (2006) *Handleiding voor werkgroepen*. Utrecht.
- Lacouture M.E., Mitchell E.P., Piperdi B., Pillai M.V., Shearer H., Iannotti N., Xu F., Yassine M. (2011). Skin toxicity evaluation protocol with panitumumab (STEPP) a phase 2 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. *Journal of Clinical Oncology*, 8, 1351-1357
- Oishi, K., (2008). Clinical approaches to minimize rash associated with EGFR inhibitors. *Oncology Nursing Forum* , 35, 103-111.

Potthoff, K., Hofheinz, R., Hassel, J. C., Volkenandt, M., Lordick, F., & Hartmann, J., et al. (2010). Interdisciplinary management of EGFR-inhibitor induced skin reactions: a German expert opinion. *Annals of oncology*, 22, 524-535.

Ratain, M. J., Eisen, T., Stadler, W. M., Flaherty, K. T., Kaye, S. B., Rosner, G. L., et al. (2006). Phase II Placebo-Controlled Randomized Discontinuation Trial of Sorafenib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Journal of clinical oncology*, 24, 2505-2512

Rodriguez-Murphy E., Villanueva- Herraiz S., Ortgea-Garcia M.P., Perez- Feliu A., Lopez-Montenegro Soria M.A., Camps- Herrero C. (2011) Cutaneous Toxicity associated with cetuximab treatment in metastatic colorectal cancer. *Farmacia Hospitalaria*. 2011;35 (3):114-120.

Segaert, S., Chiritescu, G. , Lemmens, L. , Dumon, K. , van Cutsem, E. , Tejpar, S. (2009). Skin toxicities of targeted therapies. *European Journal of Cancer*, 45, 295-308.

Sipples, R., (2006). Common side effects of anti-EGFR therapy: Acneform rash. *Seminars in oncology nursing*, 22, 28-34.

Bijlage 1

Zoekstrategie

Databanken	Zoektermen	Limits	Hits	Aantal na in- en exclusie criteria	Artikel nummer
Pubmed	Epidermal growth factor receptor AND skin AND toxic	Onderstaande limits zijn bij iedere zoekterm toegepast: – Free full text – Engels – Duits – Literatuur gepubliceerd in de periode 2007-2012	11	3	1 + 25 + 26
	Epidermal growth factor receptor AND adverse skin effects		88	3	15 + 19 + 27
	Multikinase inhibitors AND skin		56	1	29
	Gefinitib AND skin reaction		2	1	6
	Cetuximab AND skin reaction		5	2	7 + 8
	Erlotinib AND skin reaction		7	1	5
	Panitumamab AND skin reaction		2	1	9
	Imatinib AND skin reaction		7	2	10 + 11
	Nilotinib AND skin		4	1	12
	Sorafenib AND skin reaction		25	2	2 + 4
	Sunitinib AND skin reaction		16	1	13
CihnahI	Epidermal growth factor receptor AND skin		106	6	3 + 20 + 21 + 22 + 23 + 24
	Multikinase inhibitors AND skin		20	2	18 + 30

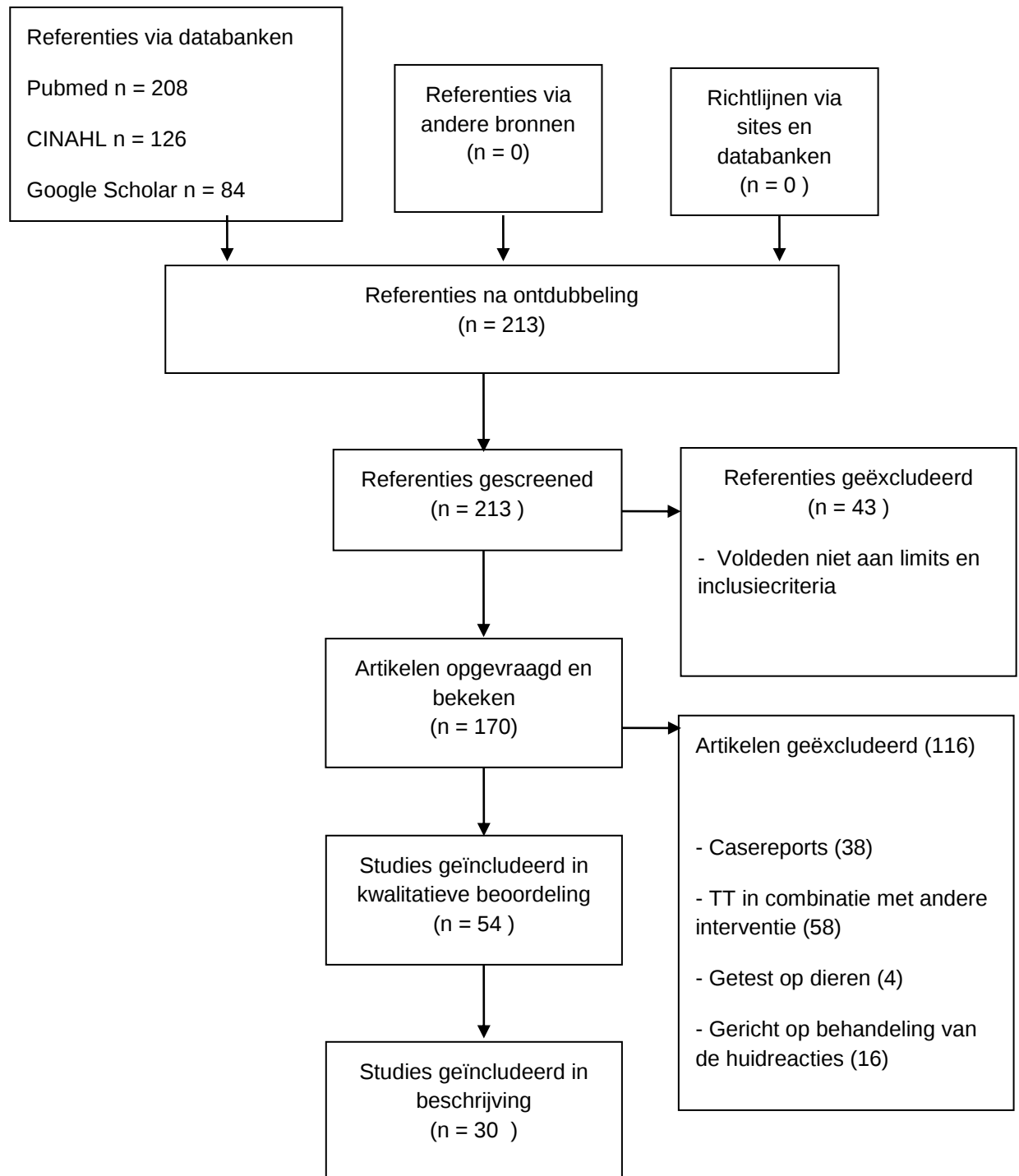
Google Scholar	Epidermal growth factor receptor AND skin AND side effect		84	3	14 + 16 + 17
	Multikinase inhibitor AND skin		25	1	28

Bijlage 2

Flowchart

Stroomdiagram Literatuur

Bron: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed100009



Bijlage 3

Datapreparatie

Nummer artikel	Auteur, jaartal	Doel	N= populatie	Meetinstrument en en uitkomstmaten	Interventie	Controle	Statistische analyse	Resultaten
1	Fabbrocini, G, Cameli, N, Concetta Romano, M, Mariano, M, Panariello, L, Bianca, D, Monfrecola, G, 2012 Chemotherapy and skin reactions	Het bepalen van het type, de frequentie, de behandeling, en de evolutie van bijwerkingen gerelateerd aan chemokuur	100 patiënten die lijden aan kanker. 35 mannen en 65 vrouwen. Tussen de 24 en 80 jaar oud.	Klinische gevallen worden in waargenomen. Epidermal growth factor receptor – EGFR-antagonists and Multikinase inhibitors Corneometer, en TEWAmeter Spectrocolorimeter	Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.03 trans-epidermal water loss (TEWL)	-	-	De heersende cutane bijwerkingen bij patiënten die chemotherapie ondergaan zijn huiduitslag, xerosis, pruritus, paronychia, haarafwijkingen, en mucositis. Alle graden: Papulopustulaire uitslag 55.88% Droge huid 41.7% In de EGFR-remmers groep zagen we 19 papulopustulaire reacties (55,88% van de patiënten). 14 patiënten toonden een droge huid (41,17%) 10 patiënten met nagel veranderingen (29.41%). 6 patiënten (17,64%) last

								van haar wijziging inclusief alopecia en anagene effluvium. 14 patiënten onder hormonale therapie lijdten droge huid (60,86%), haarveranderingen (21,73%), nagelverandering en (26,08%) .
2	Chu, D, E Lacouture, M, Fillos, T, Wu, S, 2008 Risk of hand/foot skin reaction with sorafenib: A systematic review and meta-analysis	Deze studie is uitgevoerd om het risico op het ontwikkelen van handvoethuidreacties te bepalen bij patiënten die sorafenib gebruiken.	4020 patiënten die een behandeling met sorafenib ondergingen	National Cancer Institute Common Toxicity Criteria version II or III	-	-	De statistische analyse werd uitgevoerd met versie 2 van de Comprehensive meta-analyse programma (Biostat, Englewood, NJ). Het aantal patiënten Handvoethuidreactie en het aantal van deze patiënten sorafenib werden gehaald uit geselecteerde klinische	8,9% graad 3 HFSR (95% CI: 7.3- 10.7%) (RCC= niercelcarcinoom) Waaronder 3252 patiënten met RCC – 8.9% (95% CI: 6.3- 12.3%) Niet RRC -9.1% (95% CI: 7.2- 11.3%) Duidelijk verschil tussen RRC en nier RRC bij alle graden HFSR. Geen opvallend verschil

							proeven.	wanneer het over graad 3 gaat.
3	Morse, L, Calarese, P, 2006 EGFR-Targeted Therapy and Related Skin Toxicity	Het werkingsmechanisme van de EGFR-remmers beschrijven, de huidafwijkingen die daardoor ontstaan en het verband tussen cutane toxiciteit en de pathfysiologie verklaren.	28 patiënten	-	150mg erlotinib per dag gedurende 10 dagen. 1 week geen medicatie, start 100mg per dag.	-	-	Graad 3 rash: 13%
4	Yang, C, Lin, W, Chuang, C, Chang, Y, Pang, S, Lin, Y, Kuo, T, Hsieh, J, Chang, J, 2007 Hand-foot skin reaction in patients treated with Sorafenib: a clinicopathologi	De klinisch en histopathologische bevindingen van de hand-voet huid door multikinaseremmer sorafenib.	9 patiënten waarvan 6 mannen en 3 vrouwen	National Cancer Institute Common Toxicity Criteria versie 3.0.	400 mg sorafenib twee maal daags oraal.		-	7 van de 9 patiënten ontwikkelden HFSR (78%) Graad 1 reactie: Hand-voet huidreactie 11% Graad 2 reactie: Hand-voet huidreactie 33% Graad 3 reactie: Hand-voet huidreactie 33%

	cal study of cutaneous manifestations due to multitargeted kinase inhibitor therapy.							
5	Capuzzo, F, Ciuleanu, T, Stelmakh, L, Cicenias, S, Szcsnesna, A, Juhasz, E, Esteban, E, O, Molinier, Brugger, W, Melezinek, I, Klingelsmitt, G, Klughammer, B, Giaccone, G, 2010 Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre randomised, placebo-	Onderzoek om het gebruik van erlotinib als onderhoudstherapie bij patiënten met niet-progressieve ziekte als first-line platinedoublet chemotherapie te beoordelen.	884 patiënten waarvan 437 Erlotinib-groep en 447 placebo-groep	National Cancer Institute Common Toxicity Criteria versie 3.0.	Erlotinib 150 mg per dag Of placebo		-	37 patiënten in de erlotinib groep kreeg graad 3 rash (9%) In de placebo groep werd geen graad 3 rash waargenomen Skin and subcutaneous tissue disorders graad 3 -39 patiënten (9%) In de placebogroep werd geen graad 3 waargenomen

	controlled phase 3 study							
6	Ji-Youn H., Soo-Hyun L., Nam J.Y., Suk Hyung L., Yoon J.M., Tak Y., Heung T.K., Jin S.L., 2012 A randomized Phase 2 study of Gefenitib plus Simvastatin versus Gefenitib alone in previously treated patients with advanced non- small cell lung cancer	Het evalueren van het effect en de veiligheid van gefenitib met simvastatin of het gebruik van enkel gefenitib bij patiënten met longkanker.	106 patiënten waarvan 52 gefenitib met simvastatin en 54 patiënten met enkel gefenitib	National Cancer Institute Common Toxicity Criteria versie 3.0.	250 mg gefenitib oraal dagelijks gedurende 28 dagen. 250 mg gefenitib met 40 mg simvastatin oraal dagelijks gedurende 28 dagen.	-	-	Enkel gebruik gefenitib: Graad 1 huidreactie: Huiduitslag 39% Droge huid 56% Graad 2 huidreactie: Huiduitslag 32% Droge huid 4% Graad 3 huidreactie: Huiduitslag 2% Gefenitib + simvastatin: 2 patiënten (4%) ontwikkelen 3^e graads rash Opvallend is dat deze huiduitslag de enige derde graads bijwerking is. Vierdegraads bijwerkingen zijn niet gerapporteerd.
7	Dahan L., Norguet E., Etienne-Grimaldi M.C., Formento J.L., Gasmi M., Nanni I., Gaudart J., Garcia S., Ouafik L., Seitz	Evalueren klinische uitkomsten die zijn behandeld met cetuximab	58 patiënten met darmkanker die behandeld zijn met cetuximab	National Cancer Institute Common Toxicity Criteria versie 3.0.	400 mg startdosis cetuximab, 250 mg cetuximab vervolgdosis	-	-	Graad 1 huidreactie: Acneiforme dermatosen 24% Graad 2 huidreactie: Acneiforme dermatosen 48% Graad 3 huidreactie:

	J., Milano G. 2011 Pharmacogenetic profiling and cetuximab outcome in patients with advanced colorectal cancer							Acneiforme dermatosen 15% Waarbij mannen meer gevoelig hiervoor waren dan vrouwen. (77.8% vs 40.9%, 9= 0,005)
8	Rodriguez-Murphy E., Villanueva-Herraiz S., Ortgea-Garcia M.P., Perez-Feliu A., Lopez-Montenegro Soria M.A., Camps-Herrero C. 2011 Cutaneous Toxicity associated with cetuximab treatment in metastático colorrectal cancer	Evalueren van de impact en het type bijwerkingen van cetuximab	43 patiënten cetuximab	National Cancer Institute Common Toxicity Criteria versie 3.0.	Startdosis 400 mg / m ² cetuximab, vervolgens vervolgdosis van 250 mg/ m ²	-	-	Acneiform eruption: Graad 3- 3 patiënten (10.3%) Alle graden: Xerosis 23.3% Kloven 7% Graad 1 huidreactie: Acneiforme dermatosen 48.3% Graad 2 huidreactie: Acneiforme dermatosen 44.8% Graad 3 huidreactie: Acneiforme dermatosen 10.3%

9	Lacoutoure M.E., Mitchell E.P., Piperdi B., Pillai M.V., Shearer H., Iannotti N., Xu F., Yassine M. 2010 Skin toxicity evaluation protocol with panitumumab (STEPP) a phase 2 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	Verschil onderzoeken tussen preventieve en reactieve huidbehandeling voor de huidklachten die ontstaan door het gebruik van panitumumab	95 patiënten. 48 patiënten ondergaan preventieve behandeling. 47 patiënten ondergaan reactieve behandeling	National Cancer Institute Common Toxicity Criteria versie 3.0	6 mg/ kg panitumumab	-	-	Patiënten die preventie aanpak ondergingen (vochtimbrengeende cremes, zonnebrandcrème SPF >15, hydracortison 1% crème, doxycycline) : 14 patiënten (29%) graad 2 of hoger skin toxicity Dermatitis acneiform – 2 patiënten (4%) Pustular rash- 2 patiënten (4%) Patiënten die reactieve aanpak ondergingen: 29 patiënten (62) graad 2 of hoger skin toxicity Dermatitis acneiform – 10 patiënten (21%) Pustular rash- 8 patiënten (17%)
10	Kim K.bB., Eton O., Davis D.W., Frazier M.L., McConkey D.J., Diwan A.H.,	Evalueren van de kinische effectiviteit van Imatinib	21 patiënten	National Cancer Institute Common Toxicity Criteria versie	400 mg oraal twee maal per dag totdat er een duidelijk zichtbaar bewijs was van afname	-	Gebaseerd op twee fases studie. In de eerste fase werden 21	Graad 3 reactie: Oedeem – 3 patiënten Erytheem- 1 patiënt

	Papadopoulos N.E., Bedikian A.Y., Camacho L.H., Ross M.I., Cormnier J.N., Gershenwals J.E., Lee J.E., Mansfield P.F., Billings L.A., Ng C.S., Charnsangavej C., Bar-Eli M., Johnson M.M., Murgo A.J., Prieto V.G. 2008 Phase 2 trial of imatinib mesylate in patients with metastatic melanoma			3.0.	van de ziekte of totdat er een onacceptabele toxiciteit ontstond.		patienten geïncludeerd en in de tweede fase 20. Wanneer in de eerste fase minder dan 5% reageerde zou de studie worden afgebroken, Boven de 5% zou de studie worden voortgezet. Wanneer de response rate uiteindelijk 10% zou zijn wordt aanbevolen verder onderzoek te doen naar het medicijn.	
11	Li. J., Gong J., Li J., Gao J., Sun N., hen L. 2012	De veiligheid en effectiviteit onderzoek van doserings uitbreiding van Imatinib	52 patiënten	National Cancer Institute Common Toxicity Criteria versie 3.0.	Dosering uitbreiden naar 600 mg per dag oraal. Wanneer de ziekte vorderde tijdens deze dosis S werd de dosis opgehoogd naar	-	SPSS 15.0 platform	Imatinib 600 mg per dag: 38 patiënten Skin rash graad 3-4: 2 (3.8%)

	Efficacy of imatinib dose escalation in Chinese gastrointestinal stromal tumor patients				800 mg per dag oraal.			Imatinib 800 mg per dag: 14 patiënten Skin rash graad 3-4: 1 (3.8%) De patiënten die graad 3-4 reacties ondervonden zijn weer naar de lagere dosering van 600 mg per dag gegaan
12	Koren-Michowitz, M, le Coutre, P, Duyster, J, Scheid, C, Panayiotidis, P, Prejzner, W, Rowe, J, Schwarz, M, Goldschmidt, N, Nagler, A, 2010 Activity and Tolerability of Nilotinib	Vergelijkend onderzoek tussen 2 fase 2 studies.	88 patiënten	National Cancer Institute Common Toxicity Criteria versie 3.0.	Imatinib 600 mg dagelijks, nilotinob 400mg 2 maal per dag,	445 dagen	Responsiewaarden werden berekend als percentage van de respectieve patiëntenpopulaties	Rashgraad 3 en 4 is 1%

13	Zhu, A, Sahani, D, Dud, G, di Tomaso, E, Ancukiewicz, M, Catalano, O, Sindhvani, V, Blaszkowsky, L, Yoon, S, Lahdenranta, J, 2009 Efficacy, Safety, and Potential Biomarkers of Sunitinib Monotherapy in Advanced Hepatocellular Carcinoma: A phase 2 Study	De veiligheid, werkzaamheid en reactie van sunitinib bij patiënten met gevorderd hepatocellulair carcinoom (HCC).	34 patiënten	National Cancer Institute Common Toxicity Criteria versie 3.0.	37,5 mg / d gedurende 4 weken gevolgd door 2 weken rust per cyclus	8,1 maanden	Deze studie is een twee-niveaus uitgevoerd. De geplande opbouw was voor 34 patiënten. indien minstens 20 patiënten (59%) overleven tot 3 maanden.	Graad 3 reactie: Hand- voet huidreactie 6% Huiduitslag 3% Alle graden: Hand-voet huidreactie 15% Huiduitslag 12% Droge huid 9%
14	Jatoi, A, Nguyen, L, 2012 Do Patients Die from Rashes from Epidermal Growth Factor	Evidence based verantwoorden of er patiënten overlijden aan de huiduitslag van EGFR-remmers	8998 kankerpatiënt en die EGFR-remmers gebruiken.	The National Cancer Institute Common Toxicity Criteria, version 3.0	EGFR-remmers	-	-	Onder deze patiënten was geen enkele melding van het overlijden van een patiënt door deze middelen.

	Receptor Inhibitors? A Systematic Review to Help Counsel Patients About Holding Therapy							
15	Potthoff, K, Hofheinz, R, Hassel, J, C, Volkenandt, M, Lordick, F, Hartmann, J, T, Karthaus, M, Riess, H, Lipp, H, P, Hauschild, A, Trarbach, T, Wollenberg, A, 2010 Interdisciplinary management of EGFR-inhibitor induced skin reactions: a German expert opinion	Interdisciplinair deskundige aanbevelingen te geven over de behandeling van de huidklachten van de EGFR-remmers.	8998 kankerpatiënt en	The National Cancer Institute terminology criteria for adverse events (NCI-CTCAE) (Grading of skin reactions NCI CTCAE v3.0 and NCI CTCAE v4.0)	EGFR-remmers	-	-	Ongeveer 15% krijgt hoger dan graad 3 huidreactie. Acneform rash: ongeveer 0- 17% graad 3-4 Graad 3+4: Kloven 3% Alle graden: Acneiforme Dermatosen 45% -100% craquele eczeem 4 %-100% Kloven 18% Scheurtjes in de nagels en vinger in graad 3 en 4 is bij 3% van de patiënten.
16	Hu, C, BS, Sadeghi, P,	Verschillende mogelijkheden	9 patiënten	the National Cancer Institute	EGFR-remmers	-	-	Incidentie van graad 3 en 4

	Pinter-Brown, L, Yashar, S, Chiu, M, W, 2007 Cutaneous side effects of epidermal growth factor receptor inhibitors: Clinical presentation, pathogenesis, and management	bespreken voor het management van patiënten die EGFR- remmers gebruiken.		Common Toxicity Criteria version 2.0 (NCI CTC v2.0) and Criteria for Adverse Events version 3.0 (NCI CTCAE v3.0)				varieert van 5% tot 38%.
17	Agero, A, L, Dusza, S, W, Benvenuto- Andrade, C, Busam, K, J, Myskowski, P, . Halpern, C, A,	Het beschrijven van de kenmerken van dermatologische bijwerkingen van EGFR-remmers.	Cetuximab 57 patiënten Cetuximab 329 patiënten Gefitinib 69 patiënten	Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE)	EGFR-remmers	-	-	Over het algemeen 5-20% graad 3-4 Bij 57 patiënten met cetuximab <i>Graad 3</i> reactie: Ance-achtig uitslag (18%) <i>Alle graden:</i> Ance-achtige uitslag (86%)

	2006		Gefitinib 1037 patiënten					Bij 329 patiënten met cetuximab is Acne like rash grade 3/4- 9.4% Bij 64 patiënten met gefitinib is Acne-like follicular rash grade 3/4 (2%) Bij 69 patiënten met gefitinib is Acne-like follicular rash grade 3/4 (9%) bij de 1037 patiënten die gefitinib gebruiken, 500 mg/d is acne grade 3/4, 5% aanwezig. Cetuximab en gefitinib geven graad 2/3 is 32% tot 52%
--	------	--	-----------------------------	--	--	--	--	--

18	Autier, J, Escudier, B, Wechsler, J, Spatz, A, Robert, C, 2008 Prospective Study of the Cutaneous Adverse Effects of Sorafenib, a Novel Multikinase Inhibitor	Beschrijving te geven van ernst en incidentie van huidreacties veroorzaakt door sorafenib.	85 patiënten Sorafenib (n=43) en placebo (n=42)	National Cancer Institute criteria	Targeted therapy	ledere 3 weken dermatologisch onderzoek tijdens de eerste 4 cycli, daarna elke 4 weken.	-	Van de 85 patiënten hadden 2 patiënten een handvoet huidreactie graad 3 (5%). <i>Graad 1</i> Hand-voet huidreactie (37%) <i>Graad 2</i> Hand-voet huidreactie (19%) <i>Graad 3</i> Hand-voet huidreactie (5%)
19	Joshi, S, Ortiz, S, Witherspoon, N, J, Rademaker, A, West, D, P, Anderson, R, Rosenbaum, S, E, Lacouture, M, E,	Welk effect hebben huidtoxiciteiten ontstaan door EGFR remmers op kwaliteit van leven.	67 patiënten	Skindex-16, the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 3.0 (NCI-CTCAE), Fitzpatrick skin	EGFR-remmers	-	De Kruskal-Wallis test werd gebruikt om de Skindex-16 en de totaalscores te relateren aan de NCI-CTCAE toxiciteitsgraad (0-3), SPT (I-VI), en	Papulopustular rash graad 3 bij 5 patienten (7,5%) <i>Graad 1 reactie:</i> papulopustulaire uitslag (26,9%) Droge huid (19,4%) <i>Graad 2 reactie:</i> papulopustulaire uitslag (47,8%) Droge huid (20,9%) <i>Graad 3 reactie:</i> papulopustulaire uitslag

	2010			phototype (SPT)			het type van EGFRi.	(7,5%)
	Effects of Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitor-Induced Dermatologic Toxicities on Quality of Life							
20	Galimont-Collen, A, F, S, Vos, L, E, Lavrijsen, A, P, M, Ouwerkerk, J, Gelderblom, H, 2006	Behandeling en classificatie van EGFR-remmers op de huid, haar, nagels en spieren.	-	The National Cancer Institute Common Toxicity Criteria, version 3.0	EGFR-remmers	-	-	Huidtoxiciteit graad 3 is 10% - 18%
	Classification and management of skin, hair, nail and mucosal side-							

	effects of epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors							
21	Oishi, K, 2008 Clinical Approaches to Minimize Rash Associated With EGFR Inhibitors	Onderzoeken wat de effecten van EGFR-remmer van Targeted Therapy op de huid. En verpleegkundigen te helpen herkennen en behandelen van deze uitslag.	Meerdere onderzoeken: - 2693 patiënten -417 patiënten gebruikten paclitaxel en carboplatin -485 patiënten gebruikten erlotinib	Current Grading Systems for Rash The National Cancer Institute Common Toxicity Criteria Eastern Cooperative Oncology Group Busam et al.	EGFR-remmers	-	-	Cetuximab: graad 3/4 heeft 18 % Graad 4 is 5% Één patiënt van 2963 patiënten heeft hierbij graad 4 rash. Cetuximab: 57 patiënten – 18% graad 3-4 <i>Alle graden:</i> Huidreactie (86%) Cetuximab: 211 patiënten – 17% graad 3-4 Erlotinib: 485 patiënten: 9% graad 3/4 Gefitinib 342 patienten : 250 mg: 4% graad 3-4 <i>Alle graden:</i> huidreactie (60%) Gefitinib 342 patienten : 500 mg: 12% graad 3-4 <i>Alle graden:</i> huidreactie (74%) Panitumumab: 148 patienten

								3% graad 3/4
22	Sipples, R, 2006 Common side effects of anti-EGFR therapy: acneform rash.	Het beoordelen van EGFR gerichte therapieën en de meest voorkomende neveneffecten en huidtoxiciteit.	Een kleine groep patiënten. (geen aantal vermeld)	CTCAE v3.0 Grading of Selected Skin and Nail Toxicities	EGFR-remmers	-	-	Cetuximab: graad 3/4 heeft 5%-18% Alle graden: Dermatologische toxiciteit (80% - 86%) Erlotinib: graad 3/4 geeft 5%-10% Alle graden: Dermatologische toxiciteit (75% - 79%) Gefitinib: graad 3/4 tot 4% Alle graden : Dermatologische toxiciteit (62% - 75%)
23	Gutzmer, R, Wollenberg, A, Ugurel, S, Homey, B, Ganser, A, Kapp, A, 2011 Cutaneous Side Effects of New Antitumor Drugs	Cutane schadelijke effecten van EGFR-remmers onderzoeken.	-	Classification of severity of cutaneous adverse events (as defined by the National Cancer Institute Common Toxicity Criteria, version 4.03)	EGFR-remmers	-	-	Minder dan 5% bij gebruik van ipilimumab
24	Eaby, B, Culin, A, Lacouture, M, E, 2007	Het verduidelijken van het klinische beeld van patiënten die EGFR-remmers voor	-	Spectrum of Dermatologic Reactions Associated With Human Epidermal	EGFR-remmers	-	-	Minder dan 5% van de patiënten ontwikkelen een graad 3 rash. Erlotinib: Alle graden:

	An Interdisciplinary Consensus on Managing Skin Reactions Associated With Human Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors	verpleegkundigen.		Growth Factor Receptor Inhibitors				Huidreactie (75%)
25	Heidary, N, Naik, H, Burgin, S, 2008 Chemotherapeutic agents and the skin: an update	Weergeven van cutane toxiciteit van chemotherapie.	13 patiënten gebruikten cetuximab. 4 patiënten gebruikten doxycycline. 4 patiënten gebruikten gefitinib. 54 patiënten gebruikten	The National Cancer Institute Common Toxicity Criteria, version 3.0	Chemotherapeutische middelen: signaal transductie inhibitors, proteasome inhibitors, spindle inhibitors, antimetaboliëten, genotoxische middelen	-	-	Één patiënt heeft na 1 jaar gebruik van cetuximab en carboplatine therapie aanhoudende graad 3 folliculitis gekregen. Ontstaan door toename van haargroei. <i>Alle graden :</i> Papulopustulaire uitslag (75% - 91%) <i>Alle graden :</i> Papulopustulaire uitslag (24% - 62%) Van de 54 patiënten met imatinib kreeg 48% minstens één soort

			imatinib. 72 patiënten gebruikten imatinib. Erlotinib					huidreactie. Hiervan kregen 5 patiënten ernstig tot levenbedreigende huidklachten. 9 van de 72 patiënten die imatinib gebruikten kregen dermatitis op de ledematen en het gelaat. erlotinib: <i>Alle graden</i> : Papulopustulaire uitslag (48% - 67%)
26	Esper, G, MSN, RN, APRN-BC, AOCN, Gale, D, Muelhauer, P, 2007 What Kind of Rash Is It? Deciphering the Dermatologic Toxicities of Biologic and Targeted Therapies	Laten zien wat de nieuwe middelen beschrijven over huid-toxiciteiten die kunnen optreden en een overzicht van de huidige behandelingsstrategieën.	cetuximab	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events: Dermatology and Skin Reactions	Targeted therapy	-	bewijs voor interventies te bieden van de dermatologische bijwerkingen.	De ernst van de huiduitslag is gerelateerd aan de dosering en het type middel dat gebruikt wordt. Rash graad 3-4 wordt tussen 2%-18% gezien. Alle graden: huidreactie (70% - 80%)
27	Segaerta, S, Chiritescu, G, Lemmens, L, Dumonb, K, Van Cutsemb, E, Tejpar, S,	Huidtoxiciteiten weergegeven als gevolg van targeted therapy. En de kennis en ervaringen over deze bijwerkingen.	166 patiënten gebruikten EGFR-remmer van cetuximab en	The National Cancer Institute Common Toxicity Criteria version 2.0 (NCI-CTC	Targeted therapy	Bij een graad 3 acneiform vindt er geen wijziging plaats in de dosering maar na 1 week er opnieuw	Van cruciaal belang is een optimale behandeling van patiënten met gerichte middelen.	<i>Alle graden:</i> Acneiforme uitslag (50%-100%) In dit classificatie systeem kunnen van 5%-18% huidklachten krijgen in graad 3.

	2009		irinotecan. 26 patiënten gebruikten cetuximab. 612 patiënten gebruikten panitumumab. 96 patiënten met panitumumab. 607 patiënten met gemcitabine- erlotinib- placebo (GE- P) of gemcitabine- erlotinib- bevacizumab (GE-B); en patiënten ontvangen bevacizumab / placebo 5	v2.0) National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 3.0 (NCI-CTCv3.0)		beoordeeld hoe het er uit ziet.		Verlaging van de dosering van E GFR-remmers verminderen de huidtoxiciteit graad 3 in < 5% van de gevallen. De ernst van de huiduitslag was gecorreleerd met de verhoogde werkzaamheid van panitumumab in termen van ORR, voor een progressievrije en algehele overleving. Graad 3 huidreacties is te zien bij 29 patiënten. Van 612 patiënten met panitumumab hebben 372 patiënten een graad 2-4 huiduitslag. Van 607 patiënten heeft n=77 GE-P en n= 105 GE-B een huidreactie in graad 2-4.
--	------	--	--	--	--	---------------------------------------	--	---

			mg / kg om de 2 weken plus erlotinib (100 mg / d) en gemcitabine (1000 mg/m2)					
28	Keating, G, M, Santoro, A, 2009 Sorafenib A Review of its Use in Advanced Hepatocellular Carcinoma	Aantonen dat sorafenib een nieuwe standaard is van zorg bij een hepatocellulaire Carcinoom.	22 patiënten met sorafenib. 599 patiënten met orale sorafenib, 400 mg/ 2x daags (n=297) en placebo (302). 266 patiënten met orale sorafenib, 400 mg/ 2x daags (n=150) en placebo (n=76) 137 patiënten sorafenib met 400 mg / 2x daags	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) The National Cancer Institute Common Toxicity Criteria, version 3.0 the Functional Assessment of Cancer Therapy- Hepatobiliary Symptom Index 8 (FHSI8)	Sorafenib	-	-	Handvoet-huidreactie graad 3 bij 8% van de patiënten. Trombocytopenie graad 3-4 is bij 4% van de patiënten. Neutropenie graad 3-4 bij 53% van de patiënten met een toevoeging van doxorubicin.

			23 patiënten met orale sorafenib. 400mg/ 2x daags	vragenlijst				Van de 23 patiënten zijn 3 patiënten overleden na 110 dagen.
29	Lacouture, M, E, Reilly, L, M, Gerami, P, Guitart, J, 2008 Hand foot skin reaction in cancer patients treated with the multikinase inhibitors sorafenib and sunitinib	Het onderzoeken van handvoethuid reactie door sorafenib en sunitinib voor het dermatologisch referentiecentrum voor kanker-gerelateerde toxische effecten.	12 patiënten met sorafenib (83%) en sunitinib (17%)	Skindex-16 National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE v3.0)	Sunitinib en sorafenib	Om de 2 tot 4 weken tot date r progressie zichtbaar is.	Wijzigingen in skindex-16 werden vergeleken in de presentatie en de nacontroles met behulp van de wilcoxon signed rank test. En verandering in rang met de Bowker's test.	9 patiënten (75%) van de 12 patiënten ontwikkeld handvoet huidreactie graad 3.
30	Ratain, M, J, Eisen, T, Stadler, W, M, Flaherty, K, T, Kaye, S, B, Rosner, G, L, Gore, M, Desai, A, A, Patnaik, A, Xiong, H, Q,	Evalueren van effect van sorafenib.	202 patiënten met sorafenib 400mg/2 x daags.	National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (version 2.0)	sorafenib	Één patiënt was er niet bij de controle		Van de 202 patiënten hebben 27 patiënten (13%) een handvoet huidreactie ontwikkeld en 5 patiënten rash graad 3 (2%). Alle graden Hand-voet huidreactie

	Rowinsk, E, Abbruzzese, J, L, Xia, C, Simantov, R, Schwartz, B, O'Dwyer, P, J, 2006 Phase II Placebo- Controlled Randomized Discontinuation Trial of Sorafenib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma							(62%) Rash (66%)
--	--	--	--	--	--	--	--	---------------------

Bijlage 4

Data-analyse

Auteurs en titel	Vraag	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	Soort onderzoek	Metho- dologische kwaliteit	Niveau van conclusi e
Fabbrocini, G, Cameli, N, Concetta Romano, M, Mariano, M, Panariello, L, Bianca, D, Monfrecola, G, Chemotherapy and skin reactions		Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Te wei nig info	Te wei nig info	Ja	vol d	nvt	Ja	1e en 2e lijn	-	Experimenteel onderzoek	C	3
Chu, D, E Lacouture, M, Fillos, T, Wu, S, Risk of hand/foot skin reaction with sorafenib: A systematic review and meta-analysis		Ja	Ja	Te wei nig info	Te wei nig info	Ja	Ja	Ja	vol d	nvt	ja	1e en 2e lijn	nvt	-	Systematische review van observationeel onderzoek	C	3
Yang, C, Lin, W, Chuang, C, Chang, Y, Pang, S, Lin, Y, Kuo, T, Hsieh, J, Chang, J, Hand-foot skin reaction in patients treated with Sorafenib: a clinicopathological study of cutaneous manifestations due to multitargeted kinase inhibitor therapy		Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Te wei nig info	Te wei nig info	Ja	Vol d	Nvt	Ja	1e en 2e lijn	-	Experimenteel onderzoek	C	3

Capuzzo, F, Ciuleanu, T, Stelmakh, L, Cicenasa, S, Szcsnesna, A, Juhasz, E, Esteban, E, O, Molinier, Brugger, W, Melezinek, I, Klingelsmitt, G, Klughammer, B, Giaccone, G, Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre randomised, placebo-controlled phase 3 study	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Vol d	Nvt	Ja	1e en 2e lijn	-	Experimenteel onderzoek	B	3
Ji-Youn H., Soo-Hyun L., Nam J.Y., Suk Hyung L., Yoon J.M., Tak Y., Heung T.K., Jin S.L., A randomized Phase 2 study of Gefenitib plus Simvastatin versus Gefenitib alone in previously treated patients with advanced non- small cell lung cancer	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Vol d	Nvt	Ja	1e en 2e lijn	-	Experimenteel onderzoek	B	3
Dahan L., Norguet E., Etienne-Grimaldi M.C., Formento J.L., Gasmi M., Nanni I., Gaudart J., Garcia S., Ouafik L., Seitz J., Milano G. Pharmacogenetic profiling and cetuximab outcome in patients with advanced	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	nvt	Ja	1e en 2e lijn	-	Retrospectief experimenteel onderzoek	C	3

colorectal cancer																
Rodriguez-Murphy E., Villanueva- Herraiz S., Ortega-Garcia M.P., Perez-Feliu A., Lopez- Montenegro Soria M.A., Camps- Herrero C. Cutaneous Toxicity associated with cetuximab treatment in metastático colorrectal cancer	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Te wei nig info	Te wei nig info	Ja	Vol d	Nvt	Ja	1e en 2e lijn	-	Retrospectief experimenteel onderzoek	C	3
Lacoutoure M.E., Mitchell E.P., Piperdi B., Pillai M.V., Shearer H., Iannotti N., Xu F., Yassine M. Skin toxicity evaluation protocol with panitumumab (STEPP) a phase 2 open-label, randomized trial evaluating the impact of a pre- emptive skin treatment regimen on skintoxicities and quality of life in patients with metastatic colorectal cancer	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Vol d	Nvt	Ja	1e en 2e lijn	-	Experimenteel onderzoek	B	2
Kim K.bB., Eton O., Davis D.W., Frazier M.L., McConkey D.J., Diwan A.H., Papadopoulos N.E., Bedikian A.Y., Camacho L.H., Ross M.I., Cormnier J.N., Gershenwals J.E., Lee J.E., Mansfield P.F., Billings L.A., Ng C.S., Charnsangavej C.,	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Te wei nig info	Te wei nig info	Ja	Vol d	Nvt	Ja	1e en 2e lijn	-	Experimenteel onderzoek	C	3

Bar-Eli M., Johnson M.M., Murgo A.J., Prieto V.G. Phase 2 trial of imatinib mesylate in patients with metastatic melanoma																
Li. J., Gong J., Li J., Gao J., Sun N., hen L. Efficacy of imatinib dose escalation in Chinese gastrointestinal stromal tumor patients	Ja	Te wei nig info	Ja	Ja	Te wei nig info	Ja	Ja	Te wei nig info	Vol d	Nvt	Ja	1e en 2e lijn	-	Experimenteel onderzoek	C	3
Koren-Michowitz, M, le Coutre, P, Duyster, J, Scheid, C, Panayiotidis, P, Prejzner, W, Rowe, J, Schwarz, M, Goldschmidt, N, Nagler, A, Activity and Tolerability of Nilotinib	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Te wei nig info	Vol d	Nvt	Ja	1e en 2e lijn		Retrospectief Experimenteel onderzoek	B	2
Zhu, A, Sahani, D, Dud, G, di Tomaso, E, Ancukiewicz, M, Catalano, O, Sindhwani, V, Blaszkowsky, L, Yoon, S, Lahdenranta, J, Efficacy, Safety, and Potential Biomarkers of Sunitinib Monotherapy in Advanced Hepatocellular Carcinoma: A phase 2 Study	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Te wei nig info	Ja	Vol d	Nvt	Ja	1e en 2e lijn	-	Experimenteel onderzoek	C	3

Do Patients Die from Rashes from Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors? A Systematic Review to Help Counsel Patients About Holding Therapy	Ja	Ja	Te wei nig info	Te wei nig info	Te wei nig info	Ja	Nvt	Vol d	Nvt	Ja	1e en 2e lijn	-		Systematische review van observatieel onderzoek	C	3
Potthoff, K, Hofheinz, R, Hassel, J, C, Volkenandt, M, Lordick, F, Hartmann, J, T, Karthaus, M, Riess, H, Lipp, H, P, Hauschild, A, Trarbach, T, Wollenberg, A, Interdisciplinary management of EGFR-inhibitor induced skin reactions: a German expert opinion	Ja	Te wei nig info	Te wei nig info	Te wei nig info	Te wei nig info	Ja	Nvt	Twij fel	Nvt	Ja	1e en 2e lijn	-		Systematische review van observatieel onderzoek	C	3
Agero, A, L, Dusza, S, W, Benvenuto-Andrade, C, Busam, K, J, Myskowski, P, . Halpern, C, A, 2006 Dermatologic side effects associated with the epidermal growth factor receptor inhibitors	Ja	Ne e	Te wei nig info	Ne e	Ne e	Ja	Ne e	Vol.	n.v. t.	Ja	1e en 2e lijns	-		Systematische review van observatieel onderzoek	A1	1
Autier, J, Escudier, B, Wechsler, J, Spatz, A,	Ja	Ja	Ja	Ja	Te wei nig	Ja	Ja	ja	Ja	-	Ja	1e en 2e		Experimenteel onderzoek	A2	2

Robert, C, 2008 Prospective Study of the Cutaneous Adverse Effects of Sorafenib, a Novel Multikinase Inhibitor					info							lijns				
Joshi, S, Ortiz, S, Witherspoon, N, J, Rademaker, A, West, D, P, Anderson, R, Rosenbaum, S, E, Lacouture, M, E, 2010 Effects of Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitor-Induced Dermatologic Toxicities on Quality of Life	Ja	Ja	Te wei nig info	Ja	Te wei nig info	Te wei nig info	Ja	Te wei nig info	Twij fela chti g	-	Ja	1e en 2e lijns		Experimenteel onderzoek	C	3
Oishi, K, 2008 Clinical Approaches to Minimize Rash Associated With EGFR Inhibitors	Ja	Te wei nig info	Te wei nig info	Te wei nig info	Ne e	Ja	n.v. t.	Twij fela chti g	n.v. t	Ja	1e en 2e lijns	-		Systematische review van observationeel onderzoek	B	2
Sipples, R, 2006 Common side effects of anti-EGFR therapy: acneform rash.	Ja	Te wei nig info	Te wei nig info	Te wei nig info	Ne e	Ja	n.v. t.	Twij fela chti g	n.v. t.	Ja	1e en 2e lijns	-		Systematische review van observationeel onderzoek	B	3
Gutzmer, R, Wollenberg, A, Ugurel, S, Homey, B,	Ja	Te wei	Te wei	Te wei	Ne	Ja	n.v.	Ne	n.v.	Ne	1e en	-		Systematische review van	C	3

Ganser, A, Kapp, A, 2012 Cutaneous Side Effects of New Antitumor Drugs		nig info	nig info	nig info	e		t.	e	t.	e	2e lijns			observationeel onderzoek		
Eaby, B, Culkin, A, Lacouture, M, E, 2007 An Interdisciplinary Consensus on Managing Skin Reactions Associated With Human Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors	Ne e	Te we nig info	Te we nig info	Te we nig info	Te we nig info	Ne e	Ne e	-	-	-	-	-	-	Systematische review van observationeel onderzoek	D	4
Heidary, N, Naik, H, Burgin, S, 2008 Chemotherapeutic agents and the skin: an update	Ja	Te we nig info	Ja	Ja	Ne e	Ja	n.v. t.	Vol.	n.v. t.	Ja	1e en 2e lijns	-		Systematische review van observationeel onderzoek	A1	1
Esper, G, MSN, RN, APRN-BC, AOCN, Gale, D, Muelhbauser, P, 2007 What Kind of Rash Is It? Deciphering the Dermatologic Toxicities of Biologic and Targeted Therapies	Ja	Te we nig info	Te we nig info	Ne e	Ne e	Ne e	n.v. t.	On vol.	-	-	-	-		Systematische review van observationeel onderzoek	C	3
Segaerta, S, Chiritescu, G, Lemmens, L, Dumonb, K, Van Cutsemb, E, Tejpar, S, 2009 Skin toxicities of targeted	Ja	Ne e	Ne e	Ne e	Te we nig info	Ja	Ja	Twij felachtig	n.v. t.	Ja	1e en 2e lijns	-		Systematische review van observationeel onderzoek	A1	1

therapies																
Keating, G, M, Santoro, A, 2007 Sorafenib: A Review of its Use in Advanced Hepatocellular Carcinoma	Ne e	Ja	Ja	Te wei nig info	Ja	Ja	n.v. t.	Vol. t.	n.v. t.	Ja	1e en 2e lijns	-	-	Systematische review van observationeel onderzoek	A1	1
Lacouture, M, E, Reilly, L, M, Gerami, P, Guitart, J, 2008 Hand foot skin reaction in cancer patients treated with the multikinase inhibitors sorafenib and sunitinib	Ja	Ja	Ja	Te wei nig info	Ne e → Ne e	Ja	Ja	Te wei nig info	Vol	-	Ja	1e en 2e lijns	-	Experimenteel onderzoek	B	3
Ratain, M, J, Eisen, T, Stadler, W, M, Flaherty, K, T, Kaye, S, B, Rosner, G, L, Gore, M, Desai, A, A, Patnaik, A, Xiong, H, Q, Rowinsk, E, Abbruzzese, J, L, Xia, C, Simantov, R, Schwartz, B, O'Dwyer, P, J, 2006 Phase II Placebo-Controlled Randomized Discontinuation Trial of Sorafenib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ne e	Vol	-	Ja	1e en 2e lijns	-	Experimenteel onderzoek	C	3

Bijlage 5

Indeling van methodologische kwaliteit van individuele onderzoeken en niveau van conclusie

Indeling van de methodologische kwaliteit van individuele onderzoeken

	Interventie	Diagnostische accuratesse onderzoek	Schade of bijwerkingen, etiologie, prognose*
A1	Systematische review van ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau		
A2	Gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit van voldoende omvang	Onderzoek ten opzichte van een referentietest (een 'gouden standaard') met tevoren gedefinieerde afkapwaarden en onafhankelijke beoordeling van de resultaten van test en gouden standaard, betreffende een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten die allen de index- en referentietest hebben gehad	Prospectief cohortonderzoek van voldoende omvang en follow-up, waarbij adequaat gecontroleerd is voor confounding en selectieve follow-up voldoende is uitgesloten
B	Vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 (hieronder valt ook patiënt-controleonderzoek, cohortonderzoek)	Onderzoek ten opzichte van een referentietest, maar niet met alle kenmerken die onder A2 zijn genoemd	Prospectief cohortonderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2, of retrospectief cohortonderzoek of patiënt-controleonderzoek
C	Niet-vergelijkend onderzoek		
D	Mening van deskundigen		

Niveau van conclusie

	Conclusie gebaseerd op
1	Onderzoek van niveau A1 of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2
2	1 onderzoek van niveau A2 of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B
3	1 onderzoek van niveau B of C
4	Mening van deskundigen

(CBO, 2006).

Bijlage 6

Meetinstrument: Common Terminology Criteria for Adverse Events (versie 3.0)

DERMATOLOGY/SKIN						
		Grade				
Adverse Event	Short Name	1	2	3	4	5
Rash/desquamation	Rash	Macular or papular eruption or erythema without associated symptoms	Macular or papular eruption or erythema with pruritus or other associated symptoms; localized desquamation or other lesions covering <50% of body surface area (BSA)	Severe, generalized erythroderma or macular, papular or vesicular eruption; desquamation covering ≥50% BSA	Generalized exfoliative, ulcerative, or bullous dermatitis	Death
REMARK: Rash/desquamation may be used for GVHD.						
Rash: acne/acneiform	Acne	Intervention not indicated	Intervention indicated	Associated with pain, disfigurement, ulceration, or desquamation	—	Death
Rash: dermatitis associated with radiation – Select: – Chemoradiation – Radiation	Dermatitis – Select	Faint erythema or dry desquamation	Moderate to brisk erythema; patchy moist desquamation, mostly confined to skin folds and creases; moderate edema	Moist desquamation other than skin folds and creases; bleeding induced by minor trauma or abrasion	Skin necrosis or ulceration of full thickness dermis; spontaneous bleeding from involved site	Death
Rash: erythema multiforme (e.g., Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis)	Erythema multiforme	—	Scattered, but not generalized eruption	Severe (e.g., generalized rash or painful stomatitis); IV fluids, tube feedings, or TPN indicated	Life-threatening; disabling	Death
Rash: hand-foot skin reaction	Hand-foot	Minimal skin changes or dermatitis (e.g., erythema) without pain	Skin changes (e.g., peeling, blisters, bleeding, edema) or pain, not interfering with function	Ulcerative dermatitis or skin changes with pain interfering with function	—	—
Dry skin	Dry skin	Asymptomatic	Symptomatic, not interfering with ADL	Interfering with ADL	—	—

(National Cancer Institute, 2006).