



MANAGEMENT VAN BIJWERKINGEN SYSTEMISCHE BEHANDELING VAN PROSTAATCARCINOOM

Masterclass Urologische Oncologie

28 mei 2024

Sandra Dikkes, verpleegkundig specialist

DISCLOSURE

- (potentiële) belangenverstrengeling
- Geen / Zie hieronder
- Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties met bedrijven
- Bedrijfsnamen
- Sponsoring of onderzoeksgeld
- Honorarium of andere (financiële) vergoeding
- Aandeelhouder
- Andere relatie, namelijk ...

Geen / Zie hieronder

Bedrijfsnamen

- Merck stuurgroep online bibliotheek blaaskanker



HOE ZIEN DE KOMENDE 90
MIN ERUIT?

Bijwerkingen en
management

ADT

Orale ADT

Botgezondheid

chemotherapie

apalutamide (casus)

abirateron (casus)

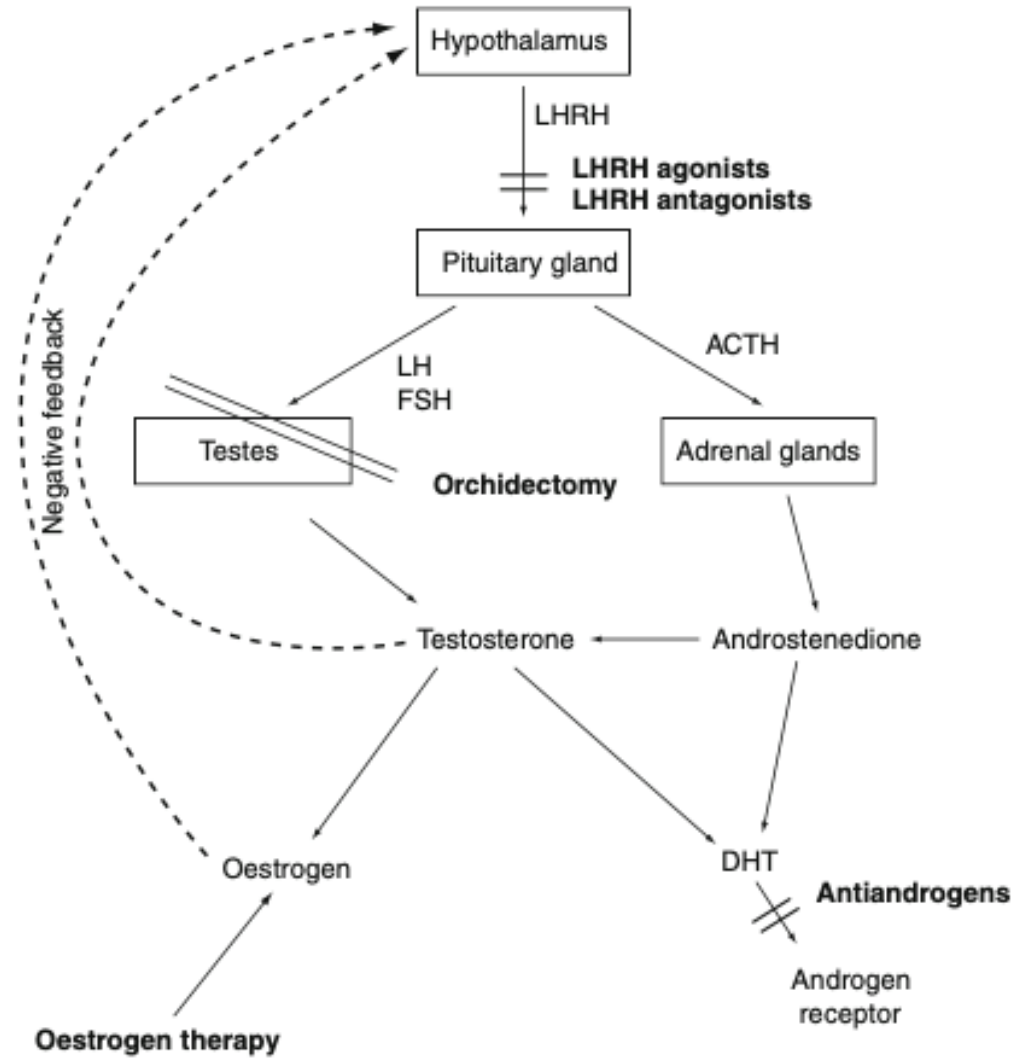
enzalutamide

Radium-223 (casus)

Olaparib

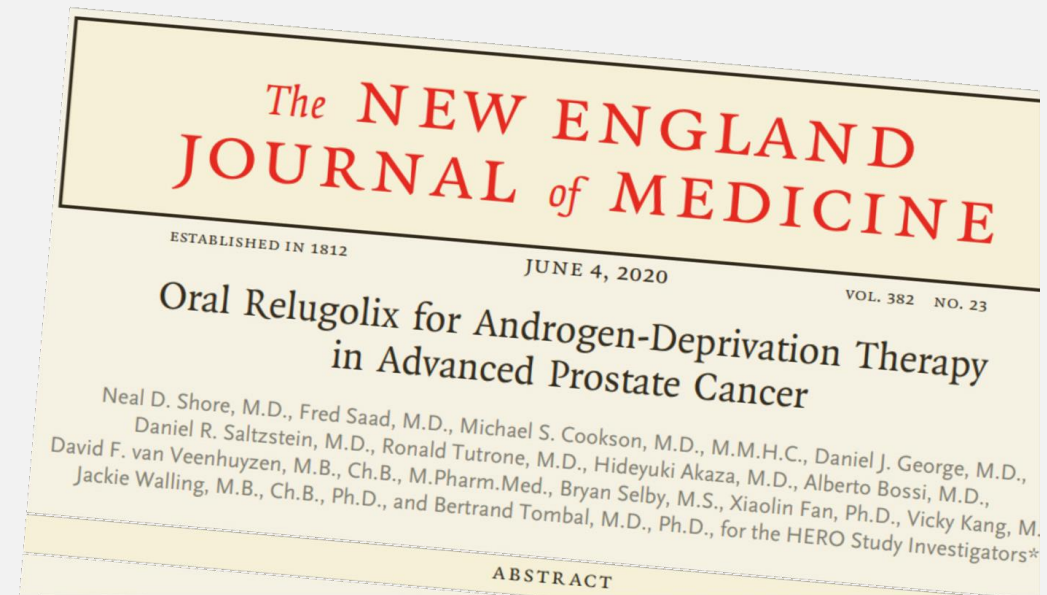
Lutetium- PSMA

HOEKSTEEN LUTEÏNISEREND HORMOON RELEASING HORMOON (LHRH)



ORGOVYX ***RELUGOLIX***
ORALE LHRH ANTAGONIST¹

De HERO studie²



1. Saad F, Shore ND. Ther Adv Med Oncol. 2021;13:1758835921998586.
NL-Onc-Org-01412 – April 2024
2. Shore ND, et al. N Engl J Med 2020;382:2187–2196

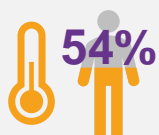
BIJWERKINGEN ORGOVYX® I

4.8

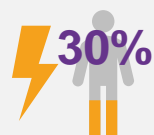
De meest voorkomende bijwerkingen tijdens behandeling met Orgovyx® zijn fysiologische effecten van testosterononderdrukking



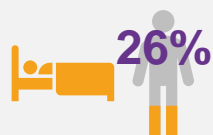
Meest voorkomende bijwerkingen:



Opvliegers



Spier- en gewrichtspijn



Vermoeidheid



Diarree



Constipatie



Bijwerkingen ($\geq 1/100$ to $< 1/10$ patiënten):



Anemie



Gynaecomastie



Slapeloosheid



Depressie



Duizeligheid



Hoofdpijn



Misselijkheid



Hyperhidrose



Uitslag



Verminderd libido

Toename van:



Gewicht



Glucose



Triglyceride en cholesterol*

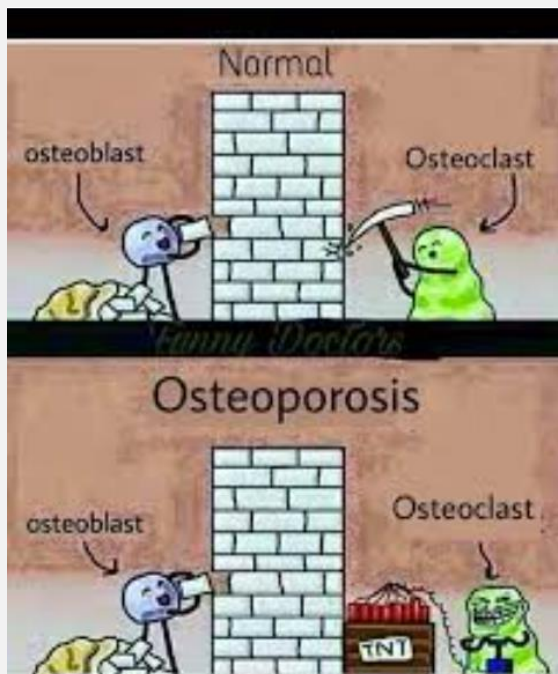


Hypertensie

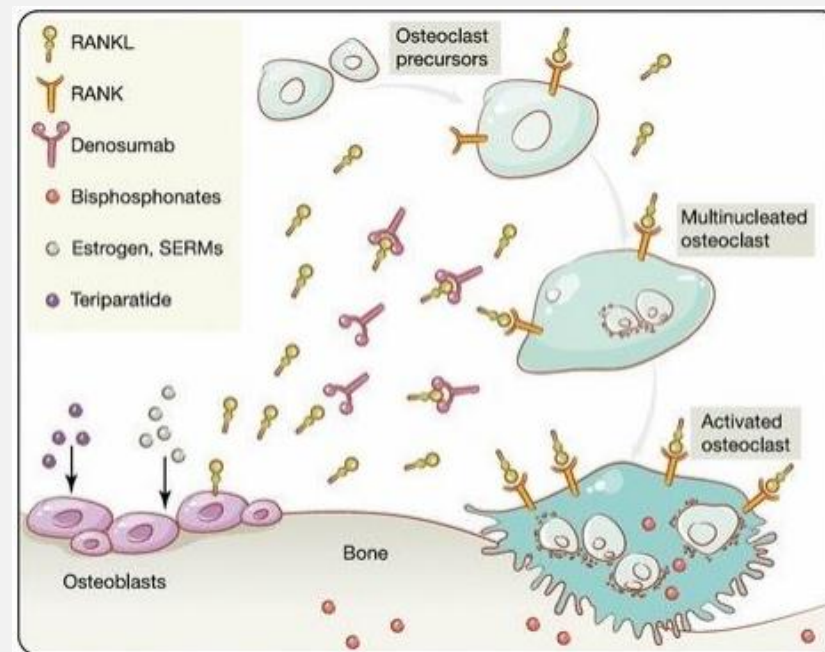
BOTGEZONDHEID

- Wie heeft al een zorgpad voor botgezondheid?
- DEXA en VFA vooraf?
- mCRPC of al bij mCSPC?
- Bisfosfonaten, Denosumab, calcium- vitD3

VERSCHIL BISFOSFONAAT EN DENOSUMAB

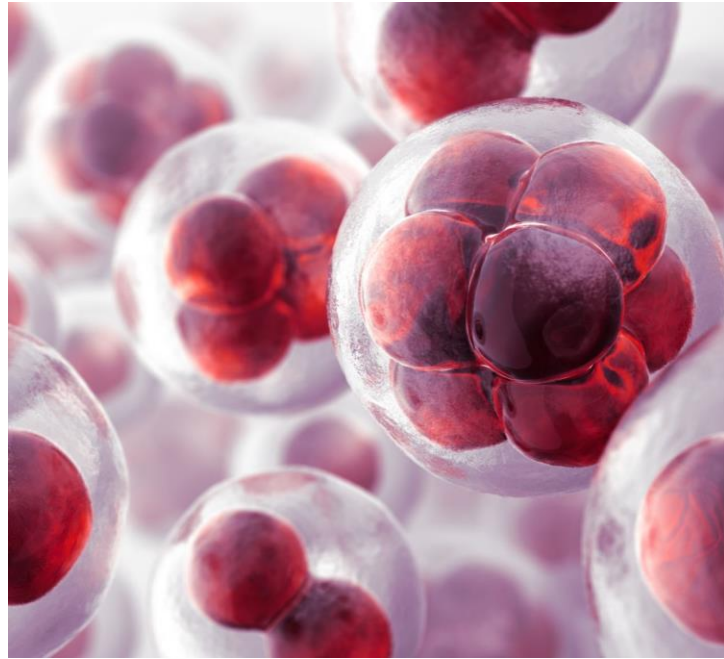


Verminderde nierfunctie
Calcium Vit D3



remmen het enzym farnesylpyrofosfaatsynthetase in de osteoclasten. Hierdoor worden de osteoclasten inactief en ondergaan uiteindelijk apoptose

humaan monoklonaal antilichaam beperkt de vorming, overleving en activiteit van osteoclasten door zich te binden aan het cytokine RANKL en gaat zo de botafbraak tegen.



CHEMOTHERAPIE

CHEMO GEÏNDUCEERDE POLYNEUROPATHIE (CIPN)

Let op! Goede
anamnese vooraf
start

Polyneuropathie
komt voor bij
10-30% bij
DMII³

Vitaminedeficiëntie

Anemie:
beenmerginvasie,
myelosuppressieve
chemotherapie
(docetaxel) en
vitaminedeficiëntie

Prostaatkanker remt aanmaak van
endogeen erythropoëetine (EPO) →
kankercellen inflammatoire cytokinen
produceren die de productie van EPO
remmen. → Testosteron stimuleert de
aanmaak van EPO in de nier en deze
aanmaak is door behandeling van LHRH
verminderd⁴

Een tekort aan vitamine B12,
foliumzuur en ijzer kan zich
uiten in polyneuropathie. Een
oorzaak van vitamine B12
deficiëntie kan door gebruik
van metformine komen⁵

Schildklierafwijking Bij
patiënten met PNP
wordt bij 5%
schildklierafwijkingen
gevonden⁶

**Chronische
Alcohol gebruik**

nierfalen

- Ziegler, D., Low, P. A., Litchy, W. J., Boulton, A. J. M., Vinik, A. I., Freeman, R., ... Dyck, P. J. (2011). Efficacy and Safety of Antioxidant Treatment With α -Lipoic Acid Over 4 Years in Diabetic Polyneuropathy. *Diabetes Care*, 34(9), 2054–2060. <https://doi.org/10.2337/dcl1-0503>
- ter Haar, R. W., Boevé, L. M. S., Hillenius, J. J., & van Andel, G. (2019). Het klinisch beloop bij gemetastaseerd prostaatsarcinoom. *Tijdschrift voor Urologie*, 9(6–7), 131–144. <https://doi.org/10.1007/s13629-019-00265-8>
- Kumar, N. (2017). Nutrients and Neurology. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, 23(3), 822–861. <https://doi.org/10.1212/01.con.0000520630.69195.90>
- Abraham, A., Breiner, A., Barnett, C., Katzberg, H. D., Ngo, M., Lovblom, L. E., ... Brill, V. (2018). Laboratory Abnormalities in Polyneuropathy and Electrophysiological Correlations. *Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien des Sciences Neurologiques*, 45(3), 346–349. <https://doi.org/10.1017/cjn.2017.298>

BIJWERKINGEN

- Beenmergtoxiciteit
- Smaakverlies
- Alopecia
- CIPN (minder vaak voor bij cabazitaxel)
- Misselijkheid
- Hand-voetsyndroom (HVS)
- Nageltoxiciteit
- Spierpijn

NIET MEDICAMENTEUS

- Pijn educatie
- Verwijzing naar medische pedicure om diabetische voet te voorkomen
- Revalidatie; verwijzing naar gespecialiseerde fysiotherapie voor ondersteuning bij mobiliseren⁷
- Verwijzing ergotherapeut, voor inventarisatie in en rondom huis, met als doel om valgevaar zoveel mogelijk te voorkomen

7. Tesfaye, S. A. B. (2017, 27 maart). Effects of a long-term lifestyle modification programme on peripheral neuropathy in overweight or obese adults with type 2 diabetes: the Look AHEAD study. *Diabetologia*, 2017/60. Geraadpleegd van <https://link.springer.com>

MEDICAMENTEUS



Optimale glucoseregulatie door de diabetesverpleegkundige en wijkverpleegkundige



Dosisreductie, kuur uitstellen of stoppen met de behandeling en alternatieven bespreken



Bij pijnklachten van polyneuropathie kan gestart worden met medicatie. Eerste keusmiddelen zijn antidepressiva (TCA of SNRI)⁸

Indien de behandeling onvoldoende is kan er gestart worden met opioïden.

APALUTAMIDE (CASUS)

Pim, 83 jaar

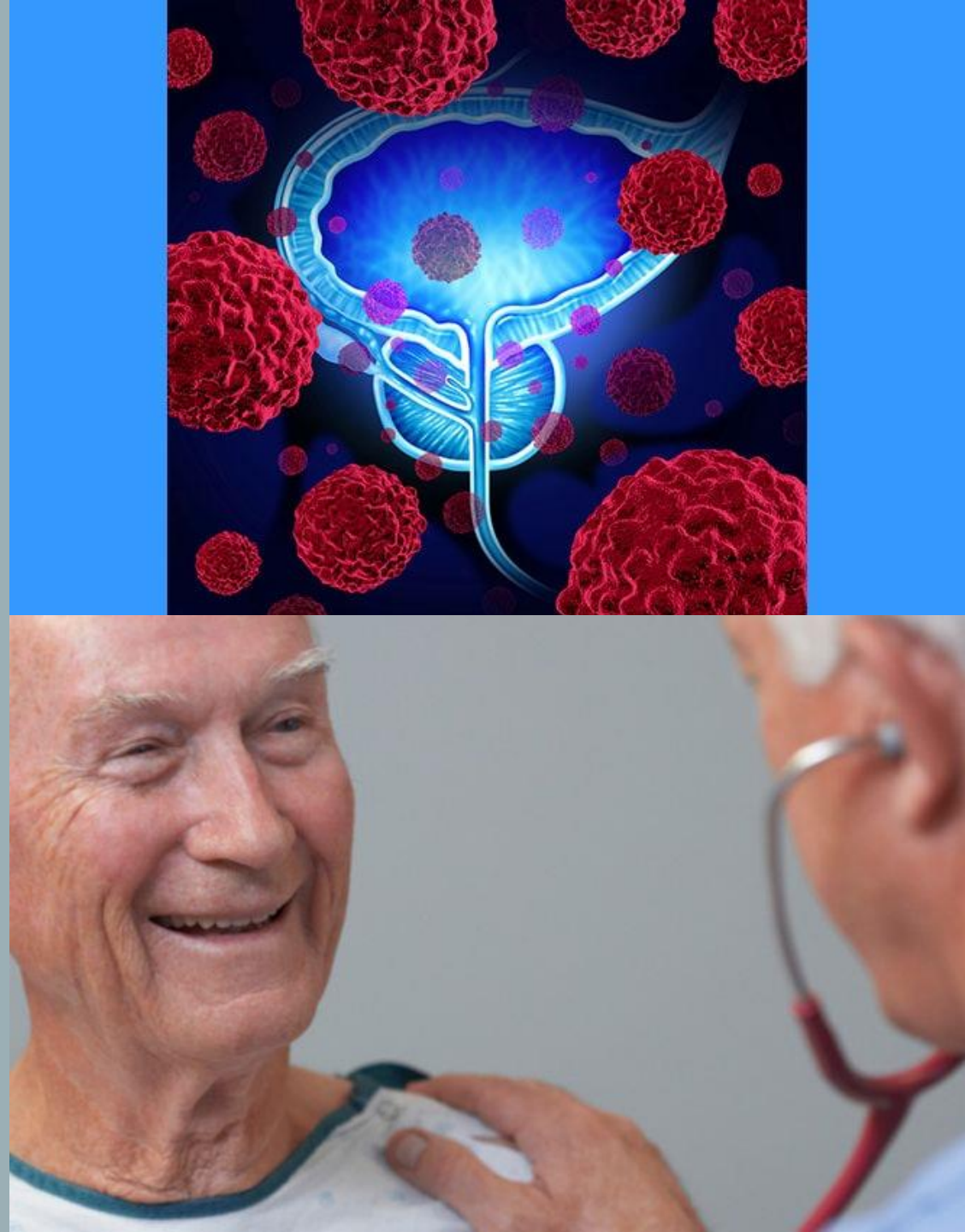
Oncologische voorgeschiedenis:

2022 cTa Nx M1b gleason 4+5
prostaatacarcinoom, iPSA 32, laag volume ziekte
(low volume disease) Op botscan solitaire
metastasen laesie linker humerus proximaal

2022 feb ADT + RTx op prostaat + start
upfront apalutamide

Niet oncologische voorgeschiedenis:

2008 vermoeden doorgemaakte prostatitis



FOLLOW-UP

- 29 maart 2022: klinisch goede tolerantie, PSA 1.8, overig lab stabiel, continueren apalutamide
- 26 april 2022: klinisch stabiel, PSA <0.10, continueren apalutamide
- 30 mei 2022: diffuse maculaire uitslag bdz benen, rug en buik, >30% huidoppervlakte volgens CTCAE gradering graad III



Thuocdactri2

HUIDKLACHTEN



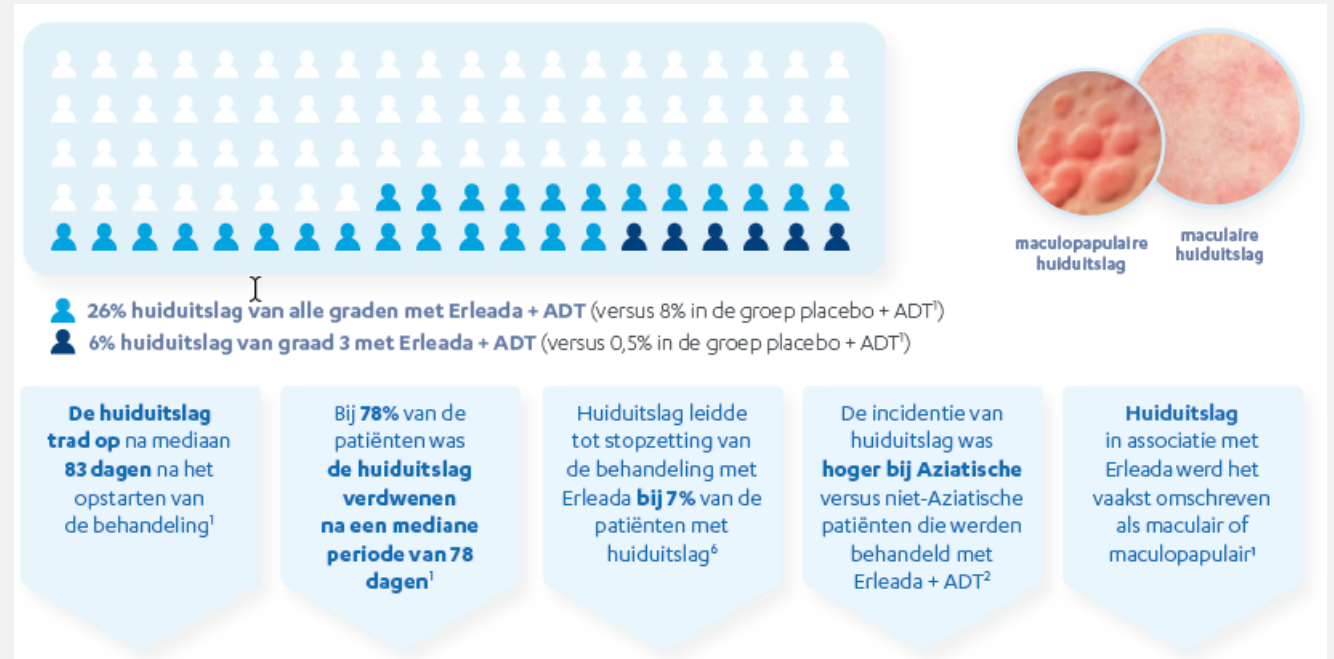


WAT NU?

- a. doorgaan
- b. doorgaan en huid behandelen
- c. therapie pauze
- d. therapie pauze en huid behandelen

BELEID

- Starten met antihistaminica (desloratadine) 1dd
- Triamcinolon creme op aangedane huid 2dd smeren
- Apalutamide TNO stop



BEHANDELING HUIDUITSLAG

BEHANDELING VAN HUIDUITSLAG IN DE STUDIES SPARTAN EN TITAN^{9,10}

De onderstaande tabel vat de interventies samen die onderzoekers in de studies SPARTAN en TITAN moesten uitvoeren om de huiduitslag te behandelen.* Interventies moeten gebaseerd zijn op de klinische presentatie van de patiënt en de klinische beoordeling door de behandelend arts.

	Graad 1 < 10% van BSA	Graad 2 (of symptomatische graad †) 10%-30% van BSA	Graad ≥ 3 > 30% van BSA
Erleada voortzetten/ stopzetten	Erleada voortzetten met de huidige dosis	Erleada stopzetten gedurende maximaal 28 dagen naar inzicht van de onderzoeker	Erleada stopzetten gedurende maximaal 28 dagen
Dermatologische behandeling initieren ^b	Start met topicale corticosteroiden zalf en een oraal antihistaminicum^b	Start met topicale corticosteroiden zalf en een oraal antihistaminicum^b	Start met topicale corticosteroiden zalf en een oraal antihistaminicum^b en overweeg een kortdurende kuur met orale steroïden
Opvolgen/ herbeoordelen	Controleer op de verandering in ernst ^c	Monitoren of de ernst verandert ^b	Na 2 weken controleren
		Als de huiduitslag of daaraan gerelateerde symptomen verbeteren <ul style="list-style-type: none"> • start Erleada behandeling dan opnieuw op als de huiduitslag graad ≤ 1 is • overweeg een dosisreductie van 1 dosisniveau (1 tablet van 60 mg minder) 	Als de huiduitslag of daaraan gerelateerde symptomen verbeteren <ul style="list-style-type: none"> • start Erleada dan opnieuw op als de huiduitslag graad ≤ 1 is • overweeg een dosisreductie^d <p>Als de huiduitslag niet verslechtert</p> <ul style="list-style-type: none"> • start orale steroïden op (als dat nog niet is gebeurd)^e en verwijz door naar een dermatoloog • als de huiduitslag na 28 dagen niet is afgenomen tot graad ≤ 1, overweeg dan Erleada behandeling stop te zetten
In geval van blaren of aantasting van het slijmvlies, stop onmiddellijk met de behandeling van Erleada			

a. In de studies SPARTAN en TITAN werd de graad van de huiduitslag bepaald aan de hand van de graderingscriteria NCI-CTCAE v4.03. **b.** Neem een bacterie- of viruscultuur als een infectie wordt vermoed. **c.** Patiënt vertoont andere aan huiduitslag gerelateerde symptomen, zoals pruritus, stekend of branderig gevoel. **d.** Als de dosisreductie zou leiden tot een dosis van < 120 mg dan werd de onderzoekers gevraagd Erleada stop te zetten. **e.** Als een patiënt eerder begonnen was met orale corticosteroiden, zet dit dan minstens 1 week na hervatting met de verlaagde dosis van Erleada voort. Als de totale voorgestelde dosis van orale steroïden langer dan 28 dagen werd gebruikt, werd de onderzoekers gevraagd om Erleada stop te zetten.

TIPS BIJ HUIDUITSLAG

WAT KUNT U NOG MEER DOEN IN HET GEVAL VAN HUIDUITSLAG?

Deel de volgende algemene tips uit de ASCO-richtlijn:¹¹

TIPS VOOR DE BEHANDELING
VAN HUIDUITSLAG



WEL



Zachte en losse
katoenen kleding dragen



Een hypoallergene
hydraterende lotion gebruiken



De huiduitslag wanneer mogelijk
in aanraking met lucht laten komen



Zonnebrandcrème gebruiken
als u buiten bent (SPF 15 of meer)



Gehydrateerd blijven door
meer water te drinken



Producten proberen te kiezen
zonder geurstoffen

TIPS VOOR DE BEHANDELING
VAN HUIDUITSLAG

NIET



Aan de huid krabben
Houd de vingernagels
kortgeknipt



Over de huid wrijven
bij het afdrogen
Dep de huid om
deze te drogen



Baden in heet water
Gebruik koud of
lauw water



Plekken met
huiduitslag scheren
Scheren kan
de huid irriteren

VERVOLG CASUS

- 13 juni
- Huidklachten verbeteren niet na 2 weken staken apalutamide
- Starten met prednisolon 30mg gedurende 5 dagen pm/ dosisreductie 1d3 stuks



VERLOOP CASUS

- 20 juni, huidklachten volledig hersteld onder prednisolon
- Herstart apalutamide met dosisreductie 180mg
- 27 juni, geen huidreactie
- Overige bijwerkingen:

Bijwerkingen

Zeer vaak (> 10%): hypertensie, opvliegers. Huiduitslag/huidreacties (bij ca. 26%; CTCAE-graad 3 bij ca. 6%) zoals erythemateus, maculeus, papuleus, pustuleus, vesiculeus, exfoliatief en verder urticaria, pemfigoïd en erythema multiforme. Diarree. Vermoeidheid, verminderde eetlust. Artralgie. Afname lichaamsgewicht. Vallen, fractuur.



ABIRATERON (CASUS)

- 72 jaar
- 2022 jan: cT2NxM1 gleason 5+4 prostaatcarcinoom, iPSA 442 wv ADT en upfront Docetaxel t/m juni 2022, na 4 kuren gestopt wegens CIPN
- 2023 jan: korte tijd tot mCRPC, asymptomatisch
- 2023 feb: verdubbeling PSA wv start abirateron/prednisolon
- Geen mutatie aangetoond in de onderzochte genen, geen potentieel pathogene mutatie BRCA I of BRCA II aangetoond

ALGEMENE BIJWERKINGEN

- Hypertensie
- Oedeem
- Hypokaliemie
- Leverenzymstoornis

***overmaat mineralocorticoiden** met als (mogelijk) gevolg hypokaliëmie, natrium- en vochtretentie, hypertensie en hartfalen. Dit effect wordt verminderd door de comediatie met predniso(lo)n¹⁰



VERVOLG CASUS

- Na 1 maand gebeurd er dit:

<input type="checkbox"/> Hb	93
<input type="checkbox"/> Trombocyten	184
<input type="checkbox"/> Leukocyten	5.2
▾ Differentiatie bloedbeeld	
<input type="checkbox"/> Neutrofielen	-
<input type="checkbox"/> Immature granulocyten	-
▾ Stolling	
<input type="checkbox"/> PT (sec)	-
<input type="checkbox"/> INR	-
▾ Chemie	
<input type="checkbox"/> Conditie patient	-
<input type="checkbox"/> Glucose	4.8
<input type="checkbox"/> Kreatinine	107
<input type="checkbox"/> eGFR (CKD-EPI)	59
<input type="checkbox"/> Natrium	142
<input type="checkbox"/> Kalium	3.5
<input type="checkbox"/> Calcium	2.42
<input type="checkbox"/> ASAT	-
<input type="checkbox"/> ALAT	980
<input type="checkbox"/> Alkalische fosfatase	126
<input type="checkbox"/> GGT	-
<input type="checkbox"/> LDH	374

TNO STOPPEN ABIRATERON

- Gr III leverenzymstoornis
- Klinisch geen klachten
- Na 1 week verbetering leverwaarden
- Volledig herstel na 3 weken

<input type="checkbox"/> ASAT	49	^ 52	^ 86	^ 0-40	U/L
<input type="checkbox"/> ALAT	91	^ 127	^ 374	^ 0-45	U/L
<input type="checkbox"/> Alkalische fosfatase	95	91	103	40-130	U/L
<input type="checkbox"/> GGT	34	31	33	<55	U/L
<input type="checkbox"/> LDH	203	219	220	50-250	U/L

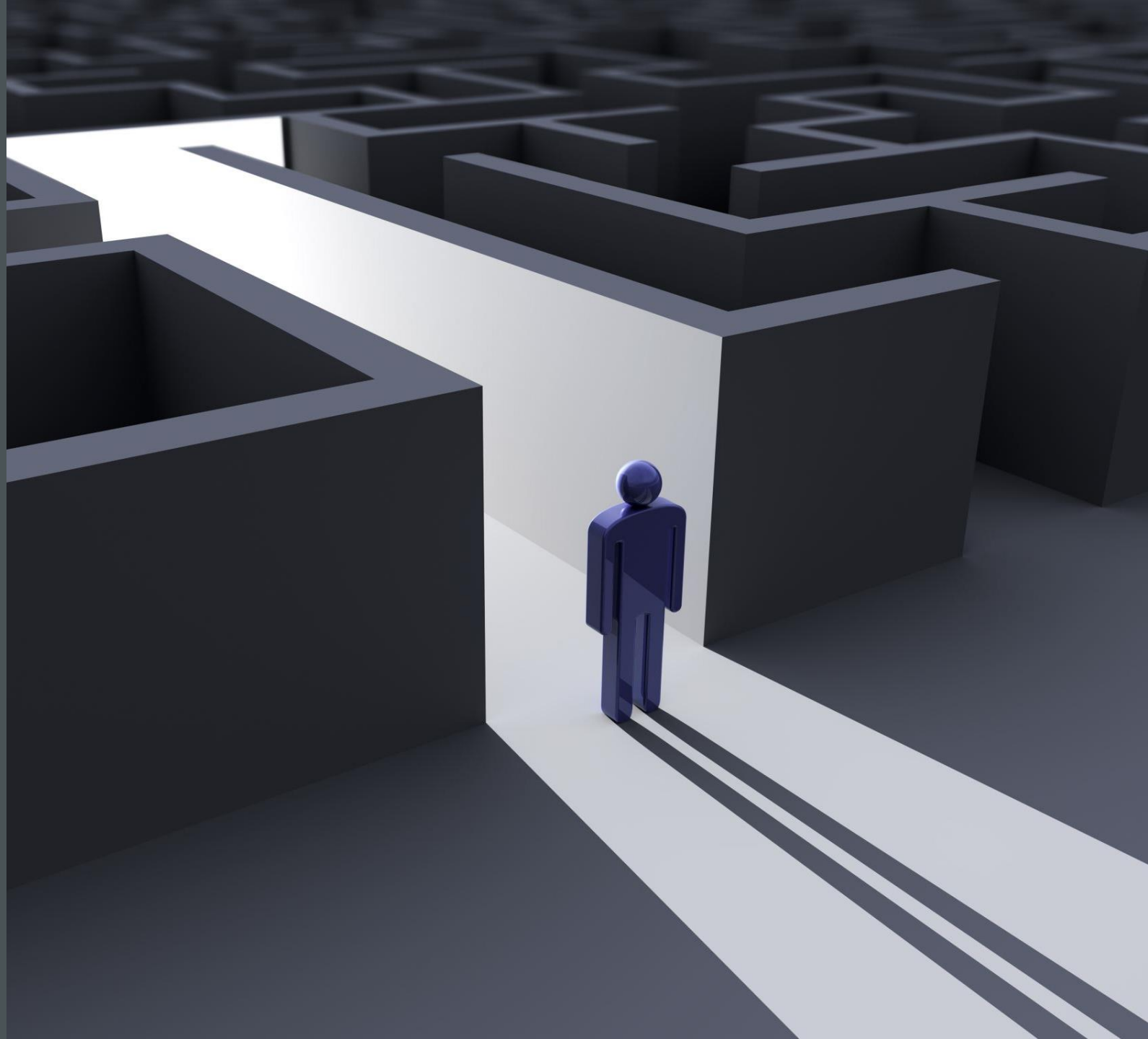


EN HOE NU VERDER?

- A. doorgaan met gereduceerde dosering
- B. overstappen op een andere NHA

WELKE KEUZE HEBBEN WE GEMAAKT

- Starten met enzalutamide
- Bekend met hypertensie (amlodipine)



MedDRA Systeem/orgaanklasse	Bijwerking en frequentie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Soms: leukopenie, neutropenie Niet bekend*: trombocytopenie
Immuunsysteemaandoeningen	Niet bekend*: gelaatsoedeem, tongoedeem, lipoedeem, farynxoedeem
Psychische stoornissen	Vaak: angst Soms: visuele hallucinatie
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak: hoofdpijn, geheugenstoornis, amnesie, aandachtsstoornis, dysgeusie, restless legs syndroom Soms: cognitieve aandoening, insult [‡] Niet bekend*: posterieur reversibel encefalopathiesyndroom
Hartaandoeningen	Vaak: ischemische hartziekte [†] Niet bekend*: QT-verlenging (zie rubrieken 4.4 en 4.5)

Bloedvataandoeningen	Zeer vaak: opvlieger, hypertensie
Maagdarmsstelselaandoeningen	Niet bekend*: misselijkheid, braken, diarree
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak: droge huid, pruritus Niet bekend*: erythema multiforme, huiduitslag
Skeletspierstelsel- en bindweefsel- en aandoeningen	Zeer vaak: fracturen [†] Niet bekend*: myalgie, spierspasmen, spierzwakte, rugpijn
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Vaak: gynaecomastie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak: asthenie, vermoeidheid
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Zeer vaak: vallen

INTERACTIES/ BIJWERKINGEN ENZALUTAMIDE

- Antihypertensivia
- Niet in combinatie met Oxycodon!! switchen naar Morfine

BIJWERKINGEN RADIUM-223

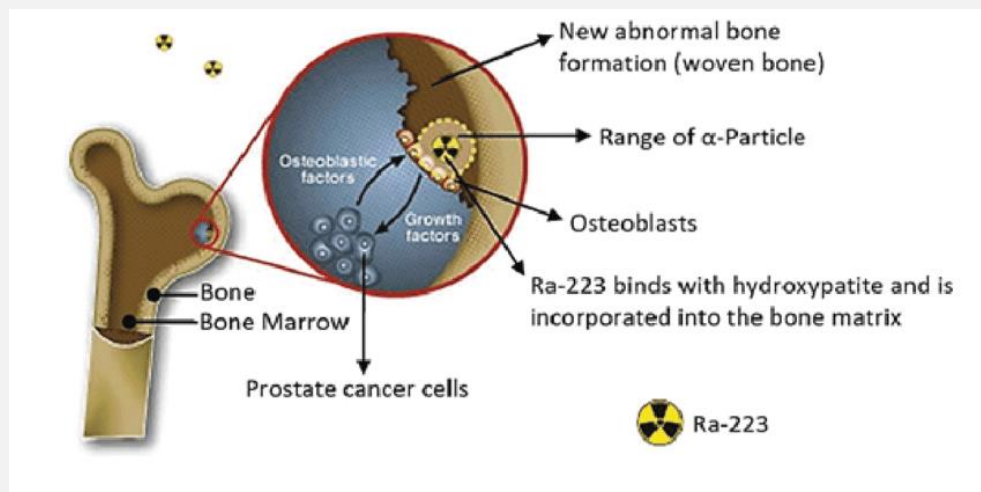
- Misselijkheid
- Braken
- diarree
- Beenmergsuppressie (anemie en trombocytopenie)

	All Grades	Grade 3	Grade 4	Grade 5*	All Grades	Grade 3	Grade 4	Grade 5*
	<i>number of patients (percent)</i>							
Hematologic								
Anemia	187 (31)	65 (11)	11 (2)	0	92 (31)	37 (12)	2 (1)	1 (<1)
Thrombocytopenia	69 (12)	20 (3)	18 (3)	1 (<1)	17 (6)	5 (2)	1 (<1)	0
Neutropenia	30 (5)	9 (2)	4 (1)	0	3 (1)	2 (1)	0	0
Nonhematologic								
Constipation	108 (18)	6 (1)	0	0	64 (21)	4 (1)	0	0
Diarrhea	151 (25)	9 (2)	0	0	45 (15)	5 (2)	0	0
Nausea	213 (36)	10 (2)	0	0	104 (35)	5 (2)	0	0
Vomiting	111 (18)	10 (2)	0	0	41 (14)	7 (2)	0	0
Asthenia	35 (6)	5 (1)	0	0	18 (6)	4 (1)	0	0
Fatigue	154 (26)	21 (4)	3 (1)	0	77 (26)	16 (5)	2 (1)	0
Deterioration in general physical health	27 (4)	9 (2)	2 (<1)	5 (1)	21 (7)	8 (3)	2 (1)	2 (1)
Peripheral edema	76 (13)	10 (2)	0	0	30 (10)	3 (1)	1 (<1)	0
Pyrexia	38 (6)	3 (1)	0	0	19 (6)	3 (1)	0	0
Pneumonia	18 (3)	9 (2)	0	4 (1)	16 (5)	5 (2)	2 (1)	0
Urinary tract infection	47 (8)	7 (1)	0	0	28 (9)	4 (1)	1 (<1)	1 (<1)
Weight loss	69 (12)	4 (1)	0	0	44 (15)	5 (2)	0	0
Anorexia	102 (17)	9 (2)	0	0	55 (18)	2 (1)	0	0
Decreased appetite	35 (6)	2 (<1)	0	0	13 (4)	0	0	0
Bone pain	300 (50)	120 (20)	5 (1)	0	187 (62)	74 (25)	3 (1)	0
Muscular weakness	9 (2)	2 (<1)	1 (<1)	0	17 (6)	6 (2)	0	0
Pathologic fracture	22 (4)	13 (2)	0	0	15 (5)	8 (3)	1 (<1)	0
Progression of malignant neoplasm	77 (13)	9 (2)	4 (1)	55 (9)	44 (15)	4 (1)	1 (<1)	33 (11)
Dizziness	43 (7)	2 (<1)	0	0	26 (9)	2 (1)	0	0
Spinal cord compression	25 (4)	14 (2)	6 (1)	1 (<1)	23 (8)	16 (5)	1 (<1)	0
Insomnia	27 (4)	0	0	0	21 (7)	1 (<1)	0	0
Hematuria	30 (5)	7 (1)	0	0	15 (5)	3 (1)	0	0
Urinary retention	25 (4)	9 (2)	0	0	18 (6)	6 (2)	0	0
Dyspnea	49 (8)	10 (2)	1 (<1)	1 (<1)	26 (9)	7 (2)	0	3 (1)

CASUS RADIUM-223

- 2020: sep.: prostaatacarcinoom gleason 4+5 (ISUP groep 5), PSA 4800, invasieve cribiforme groei waarvoor start ADT en Abiraterone upfront.
- 2021: sep.: Progressie o.b.v. botscentigrafie start Docetaxel.
- 2021: nov.: starten met Zometa + calcium/vitD 3 wekelijks, na afronden Docetaxel kuren over op 3 mnd thuistoediening.
- 2021: 06-12: stop chemotherapie na 3 kuren wgs moeheid en neuropathie.
- 2022: 28 april: 1 x 8 Gy ter plaatse van de linker bekkenhelft.
- 2022: sept: progressie, tevens fractuur in acetabulum L, iom orthopeed alleen ondersteunende maatregelen en geen operatie. Start Radium.
- 2023: jan: orthopeed, geen specifieke pijnblokkade mogelijk pm/ epiduraal.

Hematologie			
<input type="checkbox"/> Hemoglobine	4.8	8.5-11.0	mmol/L
<input type="checkbox"/> Hematocriet	0.23	0.41-0.51	L/L
<input type="checkbox"/> Erytrocyten	2.7	4.4-5.8	$\times 10^{12}/L$
<input type="checkbox"/> MCV	87	80-100	fL
<input type="checkbox"/> Trombocyten	147	150-400	$\times 10^9/L$
<input type="checkbox"/> Leukocyten	3.4	4.0-10.0	$\times 10^9/L$
Differentiatie bloedbeeld			
<input type="checkbox"/> Neutrofielen	1.7	1.5-9.0	$\times 10^9/L$



1 nov 2022: acceptabele tox, kuur 2

2 nov 2022: wil graag door met radium, pijn is acceptabel, is weinig mobiel, maar dat komt door acetabulum #

28 nov 2022: klinisch is de pijn dragelijk, obstipatie w.v. advies dagelijks movicolon, BB voldoende, respons op AF, door met radium

27 dec 2022: klinisch pijn li been (overleg of pijnblokkade optie is?) icc pijngeneeskunde, AF loopt op pm/ botscan, door met Radium

23 jan 2023: Hb 4.8 dd bijwerking Radium, d.d. progressie ziekte AF stijgt door dd. vitamine insufficiëntie (laten na bepalen-> niet aanwezig), kuur Radium STOPPEN, 2packed cell.

31 jan 2023: klinisch pijnklachten voor nu dragelijk, WHO4, AF stijgt door, Hb toegenomen na 2 packedcell, dd. progressie onder Radium, helaas zijn er geen behandelingen beschikbaar dan symptoombehandeling. Telefonisch overdracht naar huisarts voor Beste Supportive Care.

Bijwerkingen bij $\geq 10\%$ van de patiënten²

Cohort A + B (BRCA1/2, ATM en 12 andere HRR mutaties)

Bijwerking	Alle graden %		Graad ≥ 3 %
Anaemie	50 15		22 5
Misselijkheid	43 21		2 0
Vermoeidheid of asthenie	42 33		3 5
Verminderde eetlust	31 18		2 <1
Diarree	21 7		<1 0
Overgeven	20 13		2 <1
Constipatie	19 15		0 0
Rugpijn	14 14		<1 2
Perifeer oedeem	13 8		0 0
Hoest	11 2		0 0
Dyspnoea	11 4		2 0
Spierpijn	10 11		<1 0
Urineweginfectie	8 12		2 4

— Lynparza (n=256)
— NHA herbehandeling (n=...)

³Pulmonaire embolie trad op bij 5% van de patiënten met Lynparza vs. 1% met NHA herbehandeling, geen enkele was fataal³

Managen van bijwerkingen tijdens PROfound studie bij patiënten in cohort A en B^{1,2,3}

Aanbeveling uit SPC

1. Overweeg een dosisinterruptie waarbij de tijdsduur passend is voor de bijwerking
2. Overweeg een dosisverlaging wanneer een bijwerking aanhoudt na herstarten van olaparib na een dosisinterruptie



Dose interruption due to AE

Olaparib 300 mg
(n = 256)

46%

NHA
(n = 130)

19%



Dose reduction due to AE

24%

6%



Treatment discontinuation due to AE

20%

8%



No adverse events that occurred during the trial intervention resulted in death.

AE=adverse event / bijwerking

De indicatie van Lynparza omvat alleen de BRCA1/2 gemuteerde patiënten uit de PROfound studiepopulatie. In de PROfound studie zijn ook patiënten geïncludeerd met een ander moleculair genetische profiel, deze vallen buiten de geregistreerde indicatie van Lynparza.

ACTIEF
MANAGEN VAN
TOXICITEIT
ONDERSTEUND
HET LANGE
TERMIJN
VOORDEEL VAN
DE
BEHANDELING

- Verwachte bijwerkingen
- Mogelijke dosis interrupties en aanpassingen
- Mogelijke duur van veel voorkomende bijwerkingen

BELANGRIJKSTE TOXICITEITEN OM ACTIEF TE MANAGEN

- Misselijkheid & Braken
- Anemie
- Smaakstoornis
- Vermoeidheid
- Hematologische Toxiciteit
- MDS/AML

MISSELIJKHEID EN BRAKEN

- Stel patiënten gerust dat de misselijkheid door Olaparib gewoonlijk afneemt na 4-8 weken.
- Help hen begrijpen dat behandelstrategieën bestaan om symptomen van bijwerkingen te verlichten.
- Biedt advies om thuis symptomen te beheren door levensstijlmaatregelen zoals:
 - vaker kleine porties eten
- Overweeg het voorschrijven van anti-emetica

ALS
BIJWERKINGEN
NIET VERBETEREN
OF ERNSTIGER
WORDEN

- 1 Overweeg een dosisinterruptie**
Onderbreek de behandeling tot symptomen van bijwerkingen zijn teruggekeerd naar beginwaarde. Niet langer dan 4 weken
- 2 Hervat behandeling**
dosisinterruptie kan een succesvolle herintroductie op startdosering mogelijk maken
- 3 Klinische beoordeling**
Bevestig dat er geen secundaire verergerende factoren zijn en zorg er voor dat behandeling tegen misselijkheid/braken optimaal is
- 4 Overweeg een dosisaanpassing**



EERSTE VERLAGING

Eén 150 mg tablet en
één 100 mg tablet
in de ochtend en in de avond

500 mg totaal



LAATSTE VERLAGING

Twee 100 mg tabletten
in de ochtend en in de avond

400 mg totaal

ANEMIE

- Zorg ervoor dat patiënt hersteld is van hematologische toxiciteit veroorzaakt door eerdere therapieën
- Hemoglobine, bloedplaatjes en neutrofielenwaarden horen binnen normale grenzen en CTCAE graad 1



ANEMIE

DE ERNST VAN ANEMIE BEOORDELEN

Het Amerikaanse National Cancer Institute (NCI) definieert de gradaties van anemie¹⁰

NCI CTCAE GRAAD	BESCHRIJVING
1	Hemoglobine (Hgb) <LLN - 10,0 g/dl; <LLN - 6,2 mmol/L; <LLN - 100 g/l
2	Hgb <10,0 - 8,0 g/dl; <6,2 - 4,9 mmol/L; <100 - 80 g/l
3	Hgb <8,0 g/dl; <4,9 mmol/L; <80 g/l; indicatie voor transfusie
4	Levensbedreigende gevolgen; dringende interventie geïndiceerd
5	Overlijden

ALS DE SYMPTOMEN NIET VERBETEREN OF ERNSTIGER WORDEN

- 1 Overweeg een bloedtransfusie**
- 2 Overweeg een dosis interruptie**
Als transfusies de bijwerking niet oplossen. Herstart de behandeling met een lagere dosis als de anemie graad ≤ 1 is binnen maximaal 28 dagen
- 3 Overweeg een dosisaanpassing of stopzetting**
Afhankelijk van de duur en ernst van de bijwerking. Als anemie graad ≤ 1 is binnen maximaal 28 dagen overweeg dan een dosisaanpassing:



EERSTE VERLAGING

Eén 150 mg tablet en
één 100 mg tablet
in de ochtend en in de avond

500 mg totaal



LAATSTE VERLAGING

Twee 100 mg tabletten
in de ochtend en in de avond

400 mg totaal

Waar moet ik op letten?

Als een CYP3A-remmer moet worden voorgeschreven?

- Verlaag dan de dosis Lynparza

Als een CYP3A-inductor moet worden voorgeschreven?

- Wees ervan bewust dat de werkzaamheid van Lynparza verminderd kan zijn

Waarop moet uw patient opletten?

Nuttig geen grapefruit(sap) of mineola's zolang Lynparza wordt gebruikt.

CYP3A REMMERS		CYP3A INDUCTORS
STERK	MATIG	
Itraconazol	<u>Erythromycine</u>	Fenytoïne
<u>Telithromycine</u>	Diltiazem	Rifampicine
<u>Clarithromycine</u>	Fluconazol	<u>Rifapentine</u>
Indinavir	Verapamil	Carbamazepine
<u>Saquinavir</u>	Grapefruit	<u>Nevirapine</u>
Boceprevir	Sterfruit	<u>Fenobarbital</u>
Ciprofloxacin		<u>Sint-Jan's Kruid</u>

INTERACTIES MET STERKE OF MATIGE CYP3A-REMMERS/INDUCTOREN



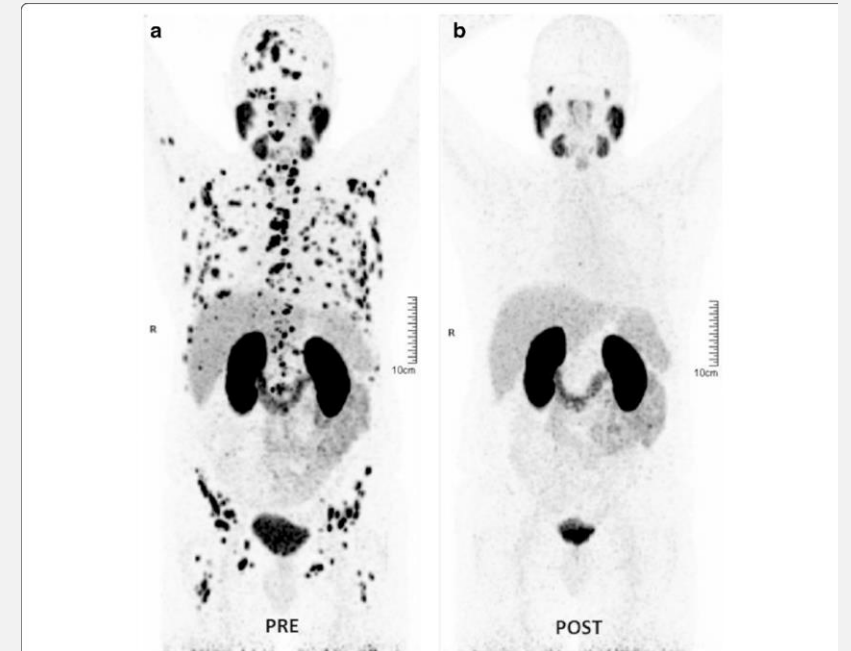
LUTETIUM-PSMA

Sluis, UMCU, Radboud, AvL ErasmusMC en Meander

2x2 wekelijks gift, daarna na enkele maanden bij regressie nog eens 2x2 wekelijks gift IV.
6 uur na toediening ziekenhuis ivm straling
Tot 72 uur daarna leefregels

Bijwerkingen⁹

- Vermoeidheid
- Droge mond
- Misselijkheid
- Anemie



9. Sartor, O., De Bono, J., Chi, K. N., Fizazi, K., Herrmann, K., Rahbar, K., Tagawa, S. T., Nordquist, L. T., Vaishampayan, N., El-Haddad, G., Park, C. H., Beer, T. M., Armour, A., Pérez-Contreras, W. J., DeSilvio, M., Kpamegan, E., Gericke, G., Messmann, R. A., Morris, M. J., & Krause, B. J. (2021). Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *New England Journal Of Medicine*. *The New England Journal Of Medicine*, 385(12), 1091–1103. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2107322>

WAT TE DOEN?

- Droge mond Gr III verlaag dosering 20%
- Gastro-intestinale toxiciteit Gr >II onderbreek tot verbetering GR III verlaag dosering met 20%
- Anemie, trombocytopenie, leukopenie, pancytopenie, onderbreek verbetering GR I of uitgangswaarde (evt. supplementen of transfusie). Gr III dan verlaag dosering met 30%
- Niertoxiciteit, onderbreek, dosisreductie, terugkerend dan staak definitief
- Ruggenmergcompressie, onderbreek, tot adequaat behandeld, ECOG status stabiel
- Fractuur in de gewichtdragende botten, onderbreek, start bij gestabiliseerd is
- Vermoeidheid Gr. III onderbreek tot graad 2 of uitgangswaarde
- Leverenzymen verhoogd (ASAT/ALAT) >5x ULN bij afwezigheid levermetastasen dan staak definitief!



BEDANKT VOOR JULLIE AANDACHT!
S.DIKKES@ISALA.NL