

Kutane Nebenwirkungen einer EGF-Rezeptor-Blockade und deren Management

Aus der Grundlagenforschung entwickeln sich zunehmend klinisch relevante neue Therapieansätze, bei deren Einsatz dann aber neue unerwünschte Nebenwirkungen auftreten können. Ein gutes Beispiel dafür ist der EGF-Rezeptor, der in der Pathogenese vieler Karzinome eine Rolle spielt. In den letzten Jahren wurden mehrere Strategien der EGF-Rezeptor-Blockade in der Tumorthherapie im Rahmen klinischer Studien getestet. Dabei traten bei der Mehrzahl der Patienten kutane Nebenwirkungen auf, insbesondere akneiforme Läsionen, seltener eine Xerosis cutis, Paronychien und Alopezie. Die Kenntnis und Behandlung dieser Nebenwirkungen ist insbesondere deshalb wichtig, da ihr Schweregrad mit dem Ansprechen des Tumors auf die EGF-Rezeptor-Blockade zu korrelieren scheint.

Der Rezeptor für den „epidermal growth factor“ (EGF) wird von vielen Karzinomen überexprimiert, z. B. in bis zu 80% von Kolorektalkarzinomen und bis zu 93% von nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen [5]. Zahlreiche Studien konnten einen Zusammenhang mit der Überexpression bzw. Deregulation des EGF-Rezeptors und der Tumorentstehung bzw. -progression zeigen [12]. Der EGF-Rezeptor stellt damit auch eine attraktive Zielstruktur in der Therapie metastasierter Karzinome dar. In den letzten Jahren wurden mehrere Strategien zur Blockade des EGF-Rezeptors entwickelt, von denen blockie-

rende Antikörper wie Cetuximab [9, 23] und niedermolekulare Tyrosinkinaseinhibitoren wie Gefitinib (ZD1839) und Erlotinib (OSI-744) [2, 20, 21, 26] mittlerweile im klinischen Einsatz sind.

Der EGF-Rezeptor wird nicht nur auf neoplastischen Zellen, sondern auch in normaler Epidermis exprimiert [30]. Nebenwirkungen einer EGF-Rezeptor-Blockade an der Haut wurden in den klinischen Studien in der Mehrzahl der Patienten beobachtet [9, 23] und treten sowohl bei antikörpervermittelter Blockade als auch bei den niedermolekularen Tyrosinkinaseinhibitoren auf [12]. Der Schweregrad der kutanen Nebenwirkungen scheint mit dem Ansprechen des Tumors auf die EGF-Rezeptor-Blockade zu korrelieren [20, 21, 23, 27]. Schwere kutane Nebenwirkungen motivieren daher zu einer Fortsetzung der Therapie und erfordern ein gutes dermatologisches Management. Im Folgenden werden diese spezifischen kutanen Nebenwirkungen, die auf der EGF-Rezeptor-Blockade beruhen, erläutert und Vorschläge zu deren Management gemacht.

Daneben treten auch anaphylaktische Reaktionen, wie z. B. Urtikaria und Angioödem auf. Schwere anaphylaktische Reaktionen sind selten und treten z. B. bei Cetuximab bei etwa 2% der behandelten Patienten auf [18]. Sie werden durch Immunreaktionen gegen Fremdproteine erklärt. So lassen sich bei etwa 4% der mit Cetuximab behandelten Patienten Antikörper gegen den chimären humanen-murinen Cetuximab-Antikörper nachweisen [18].

Follikuläre Arzneimittelreaktionen

Follikuläre Arzneimittelreaktionen (auch häufig als „akneiforme Hautveränderungen“ bezeichnet) sind die häufigsten kutanen Nebenwirkungen einer EGF-Rezeptor-Blockade. Sie treten bei Cetuximab bei 80–90% der Patienten auf [9, 23], bei Gefitinib bei 39–75% [2, 17], bei Erlotinib bei 79% [26] und bei ABX-EGF, einem vollständig humanen anti-EGF-Rezeptor-Antikörper, bei 68–100% [22]. Interessanterweise zeigte der humanisierte anti-

Tab. 1 Häufige kutane Nebenwirkungen einer EGF-Rezeptor-Blockade mit Cetuximab, Gefitinib und Erlotinib

Nebenwirkung	Häufigkeit	Therapie
Follikuläre Arzneimittelreaktionen		
Gering bis mittel	Bis zu 70%	Topische Antibiotika, Benzoylperoxid
Schwer	10–15%	Systemische Antibiotika, Retinoide (?)
Nachweis von Demodex-Milben oder Sprosszellen		Permethrin oder Goldgeist
Xerosis cutis	Ca. 30%	Rückfettende Hautpflege
Paronychien	Ca. 10%	Desinfizierende Externa



Abb. 1 ▲ Der Patient wurde aufgrund eines metastasierenden Sigmakarzinoms mit Cetuximab behandelt. Nach 17 Therapiewochen fanden sich multiple erythematöse Papeln und Pusteln im Gesicht, an Capillitium und Oberkörper



Abb. 2 ▲ Die Patientin wurde aufgrund eines metastasierenden Kolonkarzinoms mit Cetuximab behandelt. Nach 4 Therapiewochen fanden sich Teleangiektasien, Erytheme, Pusteln und Erosionen im Gesichtsbereich

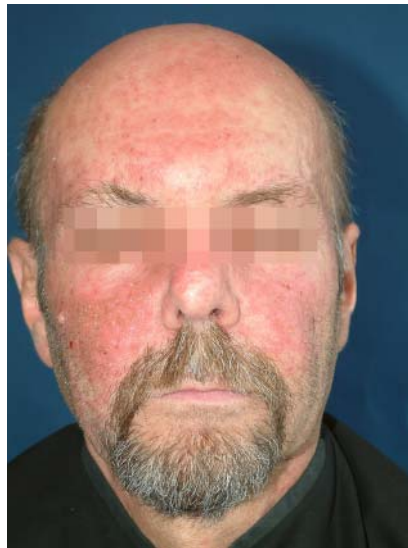


Abb. 3 ▲ Der Patient wurde aufgrund eines metastasierenden Kolonkarzinoms mit Cetuximab behandelt. Nach 3 Therapiewochen fanden sich z. T. schuppende, z. T. lichenifizierte Ekzeme im Gesichtsbereich



Abb. 4 ◀ Der Patient wurde aufgrund eines metastasierenden Sigmakarzinoms mit Cetuximab behandelt. Nach 12 Therapiewochen fanden sich Paronychien der 1. und 3. Zehen beidseits

EGF-Rezeptor-Antikörper h-R3 in einer 1. Studie keine kutanen Nebenwirkungen [8]. Es wurde darüber spekuliert, dass dafür die Epitopspezifität oder die Affinität im Vergleich zu anderen EGF-Rezeptor-Blockern verantwortlich ist.

Von der Lokalisation und Morphologie sind die Hautveränderungen, die durch die verschiedenen EGF-Rezeptor-Inhibitoren verursacht werden, ähnlich. In einem Vergleich von Cetuximab und Gefitinib scheint Cetuximab jedoch ausgeprägtere und großflächigere Läsionen hervorzurufen [14].

Innerhalb der ersten 1–3 Therapiewochen kommt es zu einem abrupten Auftreten monomorpher, follikulärer Pusteln und Papeln (■ **Abb. 1**; [4, 16]), Komedonen finden sich nicht. Diese Effloreszenzen beginnen häufig im Gesicht und der behaarten Kopfhaut und können hier Aspekte einer Rosazea (■ **Abb. 2**) oder eines seborrhoischen Ekzems (■ **Abb. 3**; [15]) zeigen. Eine großflächige Ausbreitung auf Stamm und Extremitäten ist möglich (■ **Abb. 1**). In den Pusteln lassen sich bei einigen Patienten Demodex-Milben oder Sprosszellen nachweisen, der Nachweis von Bakterien ist selten [6]. Histologisch findet sich eine superfizielle Perifollikulitis um hyperkeratotische und ektatische follikuläre Infundibula [6, 28].

Die follikulären Arzneimittelreaktionen nehmen in der Regel während der Fortsetzung der Therapie ab [13, 14]. Nach Absetzen des EGF-Rezeptor-Blockers kommt es innerhalb von wenigen Wochen zu einem vollständigen Rückgang der Hautveränderungen [2, 6, 10, 19, 26, 28].

Gering oder mäßig ausgeprägte follikuläre Läsionen werden in der Regel von den Patienten gut toleriert [13]. Hier bietet sich eine topische Therapie (■ **Tab. 1**) analog der Aknebehandlung mit Antibiotika- oder Benzoylperoxid-haltigen Externa an [6, 13, 14, 28]. Dabei sollte jedoch berücksichtigt werden, dass die EGF-Rezeptor-Blockade zusätzlich zu einer Austrocknung der Haut führt (s. unten). Wir haben mit Metronidazol-haltigen Externa gute Erfahrungen gemacht, bei dem Nachweis von Demodex-Milben oder Sprosszellen kann auch der lokale Einsatz von Permethrin oder Goldgeist erwogen werden.

Hier steht eine Anzeige.



Hautarzt 2006 · 57:509–513
DOI 10.1007 / s00105-005-1033-3
© Springer Medizin Verlag 2005

R. Gutzmer · T. Werfel · A. Kapp · J. Elsner
Kutane Nebenwirkungen einer EGF-Rezeptor-Blockade und deren Management

Zusammenfassung

Die Überexpression und Deregulation des „epidermal growth factor“- (EGF-)Rezeptors spielt eine wichtige Rolle bei der Entstehung und Progression vieler Karzinome. Antagonisten des EGF-Rezeptors wie der blockierende Antikörper Cetuximab und niedermolekulare Tyrosinkinaseinhibitoren wie Gefitinib und Erlotinib werden zunehmend in der Tumorthherapie eingesetzt. Der EGF-Rezeptor wird auch in normaler Haut und Epithelien exprimiert. Kutane Nebenwirkungen sind bei der therapeutischen Blockade des EGF-Rezeptors häufig, und ihr Schweregrad scheint mit dem Ansprechen der Therapie zu korrelieren. In dieser Arbeit werden die kutanen Nebenwirkungen dargestellt und Vorschläge zu deren Management gemacht.

Schlüsselwörter

EGF-Rezeptor · Cetuximab · Gefitinib · Kutane Nebenwirkungen · „epidermal growth factor“

Cutaneous side effects of EGF-receptor inhibition and their management

Abstract

The receptor of the epidermal growth factor (EGF-receptor) plays a role in the pathogenesis of many human carcinomas. Recent strategies in anti-tumor therapy target the EGF-receptor, e.g., by the EGF-receptor blocking monoclonal antibody cetuximab or by small molecules inhibiting the tyrosine kinase activity of the EGF-receptor, such as gefitinib and erlotinib. The EGF-receptor is also expressed in normal human skin; in clinical trials with different EGF-receptor inhibitors, cutaneous side effects were common. We report on cutaneous side effects of EGF-receptor blockade, in particular acneiform lesions, xerosis and paronychia, and discuss their management.

Keywords

EGF-receptor · Cetuximab · Gefitinib · Cutaneous side effects · Epidermal growth factor

Etwa 10–15% der Patienten [9, 21] entwickeln schwere follikuläre Arzneimittelreaktionen, die die onkologische Therapie limitieren können [5, 15], wobei diese Patienten am meisten von der EGF-Rezeptor-Blockade profitieren sollen [20, 27].

Bei diesen Patienten kann eine systemische Therapie mit Antibiotika erwogen werden wie die Gabe von Minocyclin (100 mg/Tag) [28, 29].

Die Gabe von (topischen und systemischen) Retinoiden wird kontrovers diskutiert [24], über ihren Einsatz bei den follikulären Läsionen im Rahmen der EGF-Rezeptor-Blockade wird bislang kaum berichtet. Dabei bestehen insbesondere Bedenken, dass die mit EGF-Rezeptor-Blockern assoziierte Xerosis cutis und Paronychien durch Retinoide exazerbieren können. Wir haben kürzlich über 2 Patienten berichtet, die schwere follikuläre Arzneimittelreaktionen unter einer Cetuximab-Therapie entwickelt hatten [11]. Beide Patienten sprachen gut auf eine systemische Therapie mit Isotretinoin an, ohne dass andere Probleme auftraten. Aus unserer Sicht sind Retinoide auch deshalb in Kombination mit EGF-Rezeptor-Inhibitoren interessant, da Retinoide die EGF-Rezeptor-Aktivierung herunterregulieren [25] und somit beide Ansätze einen synergistischen Effekt in der Tumorthherapie haben könnten [1]. Um diese Fragestellung zu klären, wären Studien sinnvoll.

Steroidhaltige Externa und Interna haben keinen zuverlässigen Effekt, steigern aber das Risiko der bakteriellen Superinfektion und sollten daher vermieden werden [6, 15, 24].

Paronychien

Etwa 10% der Patienten entwickeln unter einer Therapie mit EGF-Rezeptor-Inhibitoren Paronychien, d. h. Entzündungen der Nagelränder, die z. T. mit Granulationsgewebe einhergehen können und dann einem Granuloma pyogenicum ähneln [7, 17, 23]. Diese treten nach dem 1. Therapiemonat oder später auf und betreffen häufig Großzehen- oder Daumen-nagel (■ **Abb. 4**; [3, 6, 19]). Zur Therapie werden desinfizierende Externa z. B. auf Jodbasis empfohlen, wir haben gute Erfahrungen mit Externa gemacht, die ein

lokales Antiseptikum und ein Klasse-I- oder -II-Steroid kombinieren.

Xerosis cutis

Bei etwa einem Drittel der Patienten kommt es zu der Entwicklung eines trockenen und schuppigen Integuments, welches sich als Pulpitis sicca an den Finger- und Zehenkuppen [6] oder als Exsikkationsekzematid [2, 17, 28] manifestieren kann. Hier ist die rückfettende Hautpflege z. B. mit harnstoffhaltigen Externa sehr wichtig, weiterhin sollte eine zusätzliche Austrocknung der Haut z. B. durch übertriebene Hygienemaßnahmen vermieden werden.

Weitere Hautveränderungen

Bei wenigen Patienten wurde das Auftreten von Aphthen im Mundschleimhautbereich berichtet [6, 17], sodass nicht klar ist, ob es sich um eine zufällige Koinzidenz oder um eine Nebenwirkung der EGF-Rezeptor-Blockade handelt.

Das Auftreten einer Alopezie wurde ebenfalls berichtet [28], wobei es mit zunehmender Therapiedauer zur Entwicklung dünner, brüchiger Kopfhare kommen kann.

Bei etwa 10% der Patienten wurden im Anschluss an akneiforme Hautveränderungen über postinflammatorische Hyperpigmentierungen berichtet, daher sollten während der Therapie mit EGF-Rezeptor-Blockern Lichtschutzmaßnahmen durchgeführt werden [7].

Fazit für die Praxis

Die meisten Patienten, die mit EGF-Rezeptor-Blockern behandelt werden, haben kutane Nebenwirkungen. Diese sind in der Regel dermatologisch gut beherrschbar. Besonders schwere kutane Nebenwirkungen, insbesondere der akneiformen Läsionen, motivieren zu einer Fortsetzung der Therapie, da sie häufig mit einem Ansprechen des Tumors korrelieren. Bei diesen Patienten ist ein konsequentes dermatologisches Management besonders wichtig, wobei insbesondere auch eine systemische Therapie z. B. mit Antibiotika und Retinoiden erwogen werden kann.

Korrespondierender Autor

PD Dr. R. Gutzmer

Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie, Medizinische Hochschule Hannover
Ricklinger Straße 5, 30449 Hannover
rgutzmer@gmx.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor versichert, dass keine Verbindungen mit einer Firma, deren Produkt in dem Artikel genannt ist, oder einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, bestehen.

Literatur

1. Averbuch SD (2002) Lung cancer prevention: retinoids and the epidermal growth factor receptor- α phoenix rising? *Clin Cancer Res* 8:1–3
2. Baselga J, Rischin D, Ranson M et al. (2002) Phase I safety, pharmacokinetic, and pharmacodynamic trial of ZD1839, a selective oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with five selected solid tumor types. *J Clin Oncol* 20:4292–4302
3. Boucher KW, Davidson K, Mirakhor B et al. (2002) Paronychia induced by cetuximab, an antiepidermal growth factor receptor antibody. *J Am Acad Dermatol* 47:632–633
4. Braun-Falco M, Holtmann C, Lordick F, Ring J (2005) Follikuläre Arzneimittelreaktion auf Cetuximab. Eine häufige Nebenwirkung bei der Therapie metastasierter kolorektaler Karzinome. *Hautarzt online*, publiziert 1. Juli 2005
5. Bunn PA Jr, Franklin W (2002) Epidermal growth factor receptor expression, signal pathway, and inhibitors in non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 29:38–44
6. Busam KJ, Capodiedi P, Motzer R et al. (2001) Cutaneous side-effects in cancer patients treated with the antiepidermal growth factor receptor antibody C225. *Br J Dermatol* 144:1169–1176
7. Chang GC, Yang TY, Wang NS et al. (2003) Successful treatment of multifocal bronchioloalveolar cell carcinoma with ZD1839 (Iressa) in two patients. *J Formos Med Assoc* 102:407–411
8. Crombet T, Osorio M, Cruz T et al. (2004) Use of the humanized anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody h-R3 in combination with radiotherapy in the treatment of locally advanced head and neck cancer patients. *J Clin Oncol* 22:1646–1654
9. Cunningham D, Humblet Y, Siena S et al. (2004) Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 351:337–345
10. Forsythe B, Faulkner K (2004) Overview of the tolerability of gefitinib (IRESSA) monotherapy: clinical experience in non-small-cell lung cancer. *Drug Saf* 27:1081–1092
11. Gutzmer R, Werfel T, Mao R et al. (2005) Successful treatment of acneiform skin lesions associated with cetuximab therapy with oral isotretinoin. *Br J Dermatol* 153:849–851
12. Herbst RS (2004) Review of epidermal growth factor receptor biology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 59:21–26
13. Herbst RS, LoRusso PM, Purdom M, Ward D (2003) Dermatologic side effects associated with gefitinib therapy: clinical experience and management. *Clin Lung Cancer* 4:366–369
14. Jacot W, Bessis D, Jorda E et al. (2004) Acneiform eruption induced by epidermal growth factor receptor inhibitors in patients with solid tumours. *Br J Dermatol* 151:238–241
15. Kimyai-Asadi A, Jih MH (2002) Follicular toxic effects of chimeric anti-epidermal growth factor receptor antibody cetuximab used to treat human solid tumors. *Arch Dermatol* 138:129–131
16. Kowalzik L, Lohse C, Ziegler H, Busch FW (2004) Schwere Akne unter Therapie eines metastasierten kolorektalen Karzinoms mit monoklonalem Anti-EGF-Rezeptor-Antikörper Cetuximab (Erbix). *Aktuelle Dermatologie* 30:474–477
17. Lee MW, Seo CW, Kim SW et al. (2004) Cutaneous side effects in non-small cell lung cancer patients treated with Iressa (ZD1839), an inhibitor of epidermal growth factor. *Acta Derm Venereol* 84:23–26
18. Mendelsohn J (1992) Epidermal growth factor receptor as a target for therapy with antireceptor monoclonal antibodies. *J Natl Cancer Inst Monogr* 13:125–131
19. Monti M, Mancini LL, Ferrari B et al. (2003) Complications of therapy and a diagnostic dilemma case. Case 2. Cutaneous toxicity induced by cetuximab. *J Clin Oncol* 21:4651–4653
20. Perez-Soler R (2003) Can rash associated with HER1/EGFR inhibition be used as a marker of treatment outcome? *Oncology (Huntingt)* 17:23–28
21. Perez-Soler R (2004) HER1/EGFR targeting: refining the strategy. *Oncologist* 9:58–67
22. Rowinsky EK, Schwartz GH, Gollob JA, et al. (2004) Safety, pharmacokinetics, and activity of ABX-EGF, a fully human anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody in patients with metastatic renal cell cancer. *J Clin Oncol* 22:3003–3015
23. Saltz LB, Meropol NJ, Loehrer PJ Sr et al. (2004) Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor. *J Clin Oncol* 22:1201–1208
24. Shah NT, Kris MG, Pao W et al. (2005) Practical management of patients with non-small-cell lung cancer treated with gefitinib. *J Clin Oncol* 23:165–174
25. Shimizu M, Suzui M, Deguchi A et al. (2004) Effects of acyclic retinoid on growth, cell cycle control, epidermal growth factor receptor signaling, and gene expression in human squamous cell carcinoma cells. *Clin Cancer Res* 10:1130–1140
26. Soulieres D, Senzer NN, Vokes EE et al. (2004) Multicenter phase II study of erlotinib, an oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with recurrent or metastatic squamous cell cancer of the head and neck. *J Clin Oncol* 22:77–85
27. Susman E (2004) Rash correlates with tumour response after cetuximab. *Lancet Oncol* 5:647
28. Van Doorn R, Kirtschig G, Scheffer E et al. (2002) Follicular and epidermal alterations in patients treated with ZD1839 (Iressa), an inhibitor of the epidermal growth factor receptor. *Br J Dermatol* 147:598–601
29. Walon L, Gilbeau C, Lachapelle JM (2003) Acneiform eruptions induced by cetuximab. *Ann Dermatol Venereol* 130:443–446
30. Yano S, Kondo K, Yamaguchi M et al. (2003) Distribution and function of EGFR in human tissue and the effect of EGFR tyrosine kinase inhibition. *Anti-cancer Res* 23:3639–3650

Wollen Sie für Der Hautarzt" schreiben? Für die einzelnen Rubriken sind verantwortlich:

Übersichten:

Prof. Dr. A. Kapp

Originalien, Kasuistiken:

Prof. Dr. Th. Ruzicka

Weiterbildung ·

Zertifizierte Fortbildung:

Prof. Dr. M. Meurer,

Prof. Dr. R.-M. Szeimies

Wie lautet Ihre Diagnose?:

Prof. Dr. K. Scharffetter-Kochanek

Leserforum:

Prof. Dr. H. F. Merk

Neue Therapiekonzepte und Studien:

Prof. Dr. A. Kapp, Prof. Dr. W. Tilgen,

Prof. Dr. Th. Werfel

In der Diskussion:

Prof. Dr. H.-F. Merk; Prof. Dr. Ch. Raulin,

Prof. Dr. W. Tilgen, Prof. Dr. Th. Werfel

Gesundheitsökonomie:

Prof. Dr. M. Jünger

Dermatologie in Kunst und Geschichte:

Prof. Dr. A. Kapp

Gehört – Gelesen – Nachgefragt:

Prof. Dr. J. Krutmann

Mitteilungen der DSTDG:

Prof. Dr. G. Gross

➤ **Möchten Sie einen Beitrag für „Der Hautarzt“ einreichen? Nähere Informationen finden Sie unter www.DerHautarzt.de.**