

Hauttoxizität

J.T. Hartmann, S. Ugurel, J. Ulrich, W. Dörr

1. Einleitung

Toxizitäten an Haut und Hautanhangsgebilden gehören zu den häufigen Nebenwirkungen antineoplastischer Substanzen und der Radiotherapie.

2. Prophylaxe und Therapie der Hautreaktion

Wesentliche Grundlage der Prophylaxe der Dermatitis durch Strahlen- oder Chemotherapie ist die Meidung zusätzlicher Noxen. Hierzu dienen angemessene Bekleidung, ausreichender Luftkontakt und Verzicht auf Sonnenexposition (IV, A). Das früher empfohlene Waschverbot ist obsolet. Beim Waschen sind lauwarmes Wasser und milde Seifen zu verwenden; auf schonende Trocknung ist hinzuweisen [1-4] (Ib, A). Eine Hautpflege soll durchgeführt werden; es besteht kein Unterschied zwischen Puder und Creme/Lotion, unabhängig von den Inhaltsstoffen [5-10] (III, A). Die gleichen Maßnahmen gelten auch für die Therapie bei Hautveränderungen CTC Grad I und II; bei feuchten Epitheliolysen (CTC Grad III) ist der Hydrocolloidverband der Versorgung mit Gentianaviolett überlegen [11] (IIb, B). Fallbeschreibungen zeigen eine Wirksamkeit der hyperbaren Sauerstofftherapie (HBO) bei chronischen Ulzerationen (IV, B). Pentoxifyllin und Tocopherol zur Therapie der manifesten Fibrose sind ein vielversprechender Ansatz (III, 0) [12-15]. Die Heilung von chronischen Strahlenulcera unter Soft-Lasertherapie wird beschrieben (IV, 0) [16].

3. Prophylaxe und Therapie der Veränderungen an den Hautanhangsgebilden

3.1. Alopezie

Prophylaktisch kann bei Chemotherapie eine Reduktion des Blutflusses in der Kopfhaut zum Zeitpunkt der höchsten Zytostatikakonzentration durch eine lokale Hypothermie erzielt werden. Präventive Effekte werden bei 20-30 % der Patienten erzielt. Eine Empfehlung kann aber nicht ausgesprochen werden, da in Einzelfällen eine nachfolgende kutane Metastasierung in den Hypothermiezonen beschrieben wurde [17].

3.2. Sonstige

Prophylaktische oder therapeutische Maßnahmen bei Veränderungen anderer Hautanhangsgebilde (Schweiß-, Talgdrüsen, Nägel) sind nicht bekannt.

4. Spezielle Hauttoxizität unter Chemotherapie

4.1. Allergische Reaktionen/Hypersensitivität

Allergische Hautreaktionen können sowohl durch systemische als auch durch lokale oder topische Applikation von Zytostatika ausgelöst werden. Häufig finden sich leichte Reaktionen wie Pruritus oder gering ausgeprägte Urtikaria, selten treten schwere Hauttoxizitäten wie generalisierte Exantheme oder anaphylaktische Reaktionen auf. Bedeutsam ist die Differenzierung zwischen echten allergischen und pseudoallergischen (Intoleranz-) Reaktionen. Trotz des oft ähnlichen klinischen Bildes ist die Ausprägung einer pseudoallergischen Reaktion streng dosisabhängig, so dass die Gabe geringer Mengen der auslösenden Substanz meist keine unmittelbare Gefahr darstellt. Im Gegensatz hierzu reichen im Falle einer echten allergischen Reaktion bereits kleinste Mengen des Allergens aus, um eine schwere Symptomatik bis hin zur Anaphylaxie zu induzieren.

4.2. Photosensitivität

Photoinstabile Präparate (Dacarbazin, DTIC), die unter Lichtschutz verabreicht werden [18,19] gelangen nach intravenöser Applikation in die Haut und können dort durch den Zerfall nach Lichtexposition lokal toxische und/oder allergische Reaktionen hervorrufen. Zur Prophylaxe sollte eine direkte Sonnenbestrahlung am Tag der Gabe vermieden werden (IV, A) [18]. Vereinzelt Reaktionen, jedoch mit unklarer Pathogenese, wurden auch für andere Chemotherapeutika (Paclitaxel, 5-Fluorouracil, Vinblastin, Cytosinarabinosid, Hydroxyurea, Dacarbacin und Temozolomid) beschrieben [20-23]. Zur Behandlung werden topische oder systemische Kortikosteroide empfohlen (III, B).

4.3. Pigmentierungsstörungen

Pigmentierungsstörungen nach Applikation von Zytostatika können einerseits primär durch einen direkten toxischen Effekt auf die Melanozyten, andererseits sekundär als Folge einer vorangegangenen Entzündungsreaktion verursacht werden. Die Hyperpigmentierung durch Thiotepa ist auf eine vermehrte Sekretion über die Schweißdrüsen mit nachfolgender Entzündungsreaktion zurückzuführen [24]. Dies kann durch zweimal tägliches Waschen vermieden werden (IV, A) [25]. Die Hyperpigmentierung ist in der Regel irreversibel.

4.4. Nagelveränderungen

Die Ausprägung von Nagelveränderungen ist sehr variabel. Die Veränderungen sind in aller Regel innerhalb weniger Monate reversibel. Am häufigsten werden Pigmentveränderungen beobachtet, die in der Regel etwa 3-8 Wochen nach Beginn der Therapie auftreten [26]. Als Ursache für die Pigmentierung wird eine Stimulation der Matrixmelanozyten angesehen. Fast genauso häufig treten transversale Beau-Reil-Querfurchen auf. Verursacht werden diese durch die toxische Schädigung der Nagelmatrix. Aufgrund der zyklischen Schädigung bei einer Chemotherapie entstehen oft mehrere Querfurchen. Eine maximale Hemmung des Nagelwachstums führt zu einer Trennung der Kontinuität von Nagel und Nagelbett und führt letztlich zu einer Onychomadesis [27]. Dies wird fast ausschließlich bei der wöchentlichen Gabe von Docetaxel beobachtet [26,28-33]. Empfehlungen zur Prävention und Therapie bestehen nicht. Unter Anwendung eines Kältehandschuhs zeigt sich eine Verminderung der Inzidenz von Haut- und Nagelveränderungen unter Docetaxel [34]. (Ib, A).

4.5. Hand-Fuß-Syndrom/Palmar-Plantares-Erythrodysesthesie-Syndrom

Es handelt es sich um schmerzhafte, erythematöse Hautläsionen, v. a. im Bereich der Handinnenflächen und Fußsohlen, häufig verbunden mit einer lokalen Druckempfindlichkeit und Parästhesien. Schwere Fälle gehen mit Blasenbildung und Hautablösungen einher. Auslösend sind die Fluorouracil als Dauerinfusion, orale 5-Fluorouracil-Derivate (Capecitabin/häufig; Uracil/selten), aber auch konventionelle Anthrazykline mit liposomaler Zubereitung (selten) oder pegyliertes liposomales Doxorubicin (häufig).

Vitamin B6 kann oral angewendet werden (IV, B). Grundsätzlich sollen bei Auftreten von Frühsymptomen, wie Rötungen, Hautablösung, kleinen Rissen, Schwellungen, Kribbeln und Jucken oder Taubheitsgefühl die betroffenen Stellen gekühlt werden. Bei Doxorubicin sollen Hitze, übermäßige körperliche Aktivität oder längerer Kontakt mit heißem Wasser vermieden werden; auf möglichst lose Kleidung aus Naturmaterialien und bequemes Schuhwerk ist zu achten (4 bis 7 Tage über das Behandlungsende hinaus).

5. Hautreaktionen durch neue Substanzklassen

Allergische Hautreaktionen, Nagel- und Hautveränderungen sowie Depigmentierungen werden beobachtet. Belastbare Daten hinsichtlich Therapieempfehlungen liegen derzeit für die Gruppe der EGFR-Inhibitoren und Imatinib vor.

5.1. Inhibitoren des Epidermal Growth Factor-Rezeptor (EGFR)

Kutane Reaktionen gehören zu den häufigsten Nebenwirkungen dieser Substanzgruppe. Die Hautveränderungen treten zumeist in milder bis moderater Ausprägung in Form akneiformer Exantheme (35-100 %), Hauttrockenheit (ca. 35 %), und seltener als Paronychien (< 10%) in Erscheinung [35]. Die meisten Hautreaktionen entwickeln sich innerhalb der ersten Behandlungswochen und bilden sich nach Therapieende in der Regel spontan zurück [36]. Das akneiforme Exanthem zeigt follikulär gebundene, makulo-papulöse bis pustulöse Eruptionen in den seborrhoischen Hautarealen, insbesondere an Gesicht, Kopfhaut, Nacken, Brust und Rücken. Als prophylaktische Maßnahmen beschrieben sind die Meidung direkter Sonneneinstrahlung, Hitze und Feuchtigkeit [36]. Bei Auftreten akneiformer Läsionen wird eine Stufentherapie ähnlich der der Akne oder Rosacea empfohlen. Bei leichteren Hautveränderungen (WHO Grad 1-2) sollten topische Keratolytika (z.B. Benzoylperoxid, Isotretinoin) oder Antibiotika (z.B. Metronidazol, Erythromycin, Clindamycin) eingesetzt werden. Bei stärkeren Schweregraden (WHO Grad 3-4) kann eine zusätzliche Gabe systemischer Antibiotika (z.B. Minozyklin, Doxyzyklin) erfolgen (III, B) [35]. Für orale Retinoide liegen noch keine zuverlässigen Daten vor. Nach mehreren Wochen der gegen den EGFR gerichteten Therapie kommt es bei ca. 35% der behandelten Patienten im Bereich des vorbestehenden Exanthems und/oder an den Extremitäten zum Auftreten eines trocken schuppigen Ekzems, das häufig mit starkem Juckreiz einhergeht und im weiteren Verlauf häufig bakterielle Superinfektionen aufweist [35,37]. Sobald es zu einer derartigen Umwandlung der Hautveränderungen kommt, sollten alkoholische Lösungen und Seifen gemieden und stattdessen rückfettende Feuchtigkeitscremes sowie seifenfreie Ölbäder verwendet werden (III, B) [35,36].

5.2. Andere Substanzen

Vergleichbare Hautveränderungen sind auch bei anderen Substanzen klinisch bekannt (Imatinib, Sunitinib, Sorafenib etc.). Therapieversuche können mit Kortikosteroiden je nach Ausprägung der Hautreaktion lokal oder systemisch erfolgen (IV, B) [38-41]. Alternativ wurde die topische Applikation von Ciclosporin A beschrieben (IV, B) [42]. Unter Imatinib wird ein ausreichender Sonnenschutz empfohlen (IV, B).

Literatur

1. Campbell IR, Illingworth MH, Can patients wash during radiotherapy to the breast or chest wall? A randomized controlled trial. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 4:78-82, 1992
2. Momm F, Weissenberger C, Bartelt S, Henke M, Moist skin care can diminish acute radiation-induced skin toxicity. *Strahlenther Onkol* 179:708-712, 2003
3. Roy I, Fortin A, Laroche M, The impact of skin washing with water and soap during breast irradiation: a randomized study. *Radiother Oncol* 58:333-339, 2001
4. Westbury C, Hines F, radiotherapy: a prospective randomized trial. *Radiother Oncol* 54:109-116, 2000 Hawkes E, Ashley S, Brada M, Advice on hair and scalp care during cranial
5. Bostrom A, Lindman H, Swartling C, Berne B, Bergh J, Potent corticosteroid cream (mometasone furoate) significantly reduces acute radiation dermatitis: results from a double-blind, randomized study. *Radiother Oncol* 59:257-265, 2001
6. Halperin EC, Gaspar L, George S, Darr D, Pinnell S, A double-blind, randomized, prospective trial to evaluate topical vitamin C solution for the prevention of radiation dermatitis. *CNS Cancer Consortium. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 26:413-416, 1993
7. Liguori V, Guillemain C, Pesce GF, Mirimanoff RO, Bernier J, Double-blind, randomized clinical study comparing hyaluronic acid cream to placebo in patients treated with radiotherapy. *Radiother Oncol* 42:155-161, 1997

8. Maiche A, Isokangas OP, Grohn P, Skin protection by sucralfate cream during electron beam therapy. *Acta Oncol* 33:201-203, 1994
9. Röper B, Kaisig D, Auer F, Mergen E, Molls M, Theta-Cream versus Bepanthol lotion in breast cancer patients under radiotherapy. A new prophylactic agent in skin care? *Strahlenther Onkol* 180:315-322, 2004
10. Wells M, Macmillan M, Raab G, MacBride S, Bell N, MacKinnon K, MacDougall H, Samuel L, Munro A, Does aqueous or sucralfate cream affect the severity of erythematous radiation skin reactions? A randomised controlled trial. *Radiother Oncol* 73:153-162, 2004
11. Mak SS, Molassiotis A, Wan WM, Lee IY, Chan ES, The effects of hydrocolloid dressing and gentian violet on radiation-induced moist desquamation wound healing. *Cancer Nurs* 23:220-229, 2000
12. Aygenc E, Celikkanat S, Bilgili H, Aksaray F, Orhun S, Kaymakci M, Ozdem C, Pentoxifylline effects on acute and late complications after radiotherapy in rabbit. *Otolaryngol Head Neck Surg* 124:669-673, 2001
13. Delanian S, Depondt J, Lefaix JL, Major healing of refractory mandible osteoradionecrosis after treatment combining pentoxifylline and tocopherol: a phase II trial. *Head Neck* 27:114-123, 2005
14. Delanian S, Porcher R, Balla-Mekias S, Lefaix JL, Randomized, placebo-controlled trial of combined pentoxifylline and tocopherol for regression of superficial radiation-induced fibrosis. *J Clin Oncol* ;21:2545-2550, 2003
15. Gothard L, Cornes P, Earl J, Hall E, MacLaren J, Mortimer P, Peacock J, Peckitt C, Woods M, Yarnold J, Double-blind placebo-controlled randomised trial of vitamin E and pentoxifylline in patients with chronic arm lymphoedema and fibrosis after surgery and radiotherapy for breast cancer. *Radiother Oncol* 73:133-139, 2004
16. Schindl A, Schindl M, Schindl L, Jurecka W, Honigsmann H, Breier F, Increased dermal angiogenesis after low-intensity laser therapy for a chronic radiation ulcer determined by a video measuring system. *J Am Acad Dermatol* 40:481-484, 1990
17. Forsberg S A, Scalp cooling therapy and cytotoxic treatment. *Lancet* 357: 1134, 2001
18. Bolling R, Meyer-Hamme S, Schauder S, Photosensitization with DTIC therapy in metastatic malignant melanoma. *Hautarzt* 31: 602-605, 1980
19. Yung C W, Winston E M, Lorincz A L, Dacarbazine-induced photosensitivity reaction. *J Am Acad Dermatol* 4: 541-543, 1981
20. Cohen A D, Mermershtain W, Geffen D B, Schoenfeld N, Mamet R, Cagnano E, Cohen Y, Halevy S, Cutaneous photosensitivity induced by paclitaxel and trastuzumab therapy associated with aberrations in the biosynthesis of porphyrins. *J Dermatolog Treat* 16:19-21, 2005
21. Sun C C, Hsu S C, Photosensitivity from oral administration of a fluorouracil derivative (FT 207). *Photodermatol* 1: 94-95, 1984
22. Vukelja S J, Bonner M W, McCollough M, Cobb P W, Gaule D A, Fanucchi P J, Keeling J H, Unusual serpentine hyperpigmentation associated with 5-fluorouracil. Case report and review of cutaneous manifestations associated with systemic 5-fluorouracil. *J Am Acad Dermatol* 25: 905-908, 1991
23. Breza T S, Halprin K M, Taylor J R, Photosensitivity reaction to vinblastine. *Arch Dermatol* 111:1168-1170, 1975
24. Horn T D, Beveridge R A, Egorin M J, Abeloff M D, Hood A F, Observations and proposed mechanism of N,N',N''-triethylenethiophosphoramidate (thiotepa)-induced hyperpigmentation. *Arch Dermatol* 125: 524-527, 1989
25. Przepiorka D, Ippoliti C, Giralto S, van Beisen K, Mehra R, Deisseroth A B, Andersson B, Luna M, Cork A, Lee M, A phase I-II study of high-dose thiotepa, busulfan and

- cyclophosphamide as a preparative regimen for allogeneic marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 14: 449-453, 1994
26. Tosti A, Baran R, Dawber R P, The nail in systemic disease and drug-induced changes. In: Baran R, Dawber RP (eds) *Diseases of nail and management*. Blackwell, Oxford, 175-262, 1995
 27. Alley E, Green R, Schuchter L, Cutaneous toxicities of cancer therapy. *Curr Opin Oncol* 14:212-216, 2002
 28. Correia O, Azevedo C, Pinto Ferreira E, Braga Cruz F, Polonia J, Nail changes secondary to docetaxel (Taxotere). *Dermatology* 198: 288-290, 1999
 29. Flory S M, Solimando D A, Jr, Webster G F, Dunton C J, Neufeld J M, Haffey M B, Onycholysis associated with weekly administration of paclitaxel. *Ann Pharmacother* 33: 584-586, 1999
 30. Ghetti E, Piraccini B M, Tosti A, Onycholysis and subungual haemorrhages secondary to systemic chemotherapy (paclitaxel). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 17:459-460, 2003
 31. Minisini A M, Tosti A, Sobrero A F, Mansutti M, Piraccini B M, Sacco C, Puglisi F, Taxane-induced nail changes: incidence, clinical presentation and outcome. *Ann Oncol* 14: 333-337, 2003
 32. Rafi L, Friedrich M, Tilgen W, Reichrath J, Severe nail changes due to Docetaxel treatment. *Eur J Dermatol* 13:610-611, 2003
 33. Spazzapan S, Crivellari D, Lombardi D, Scuderi C, Magri M D, Veronesi A, Gatti A, Nail toxicity related to weekly taxanes: an important issue requiring a change in common toxicity criteria grading? *J Clin Oncol* 20:4404-4405, 2002
 34. Scotte F, Tourani J M, Banu E, Peyromaure M, Levy E, Marsan S, Magherini E, Fabre-Guillevin E, Andrieu J M, Oudard S. Multicenter study of a frozen glove to prevent docetaxel-induced onycholysis and cutaneous toxicity of the hand. *J Clin Oncol* 23: 4424-4429, 2005
 35. Segaert S, Tabernero J, Chosidow O, Dirschka T, Elsner J, Mancini L, Maughan T, Morere J F, Santoro A, Sobrero A, Van Cutsem E, Layton A, The management of skin reactions in cancer patients receiving epidermal growth factor receptor targeted therapies. *J Dtsch Dermatol Ges.* 3: 599-606, 2005
 36. Herbst R S, LoRusso P M, Purdom M, Ward D, Dermatologic side effects associated with gefitinib therapy: clinical experience and management. *Clin Lung Cancer* 4: 366-369, 2003
 37. Lee M W, Seo C W, Kim S W, Yang H J, Lee H W, Choi J H, Moon K C, Koh J K, 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, 2004
 38. Ugurel S, Hildenbrand R, Dippel E, Hochhaus A, Schadendorf D, Dose-dependent severe cutaneous reactions to imatinib. *Br J Cancer* 88: 1157-1159, 2003
 39. Rule S A, O'Brien S G, Crossman L C, Managing cutaneous reactions to imatinib therapy. *Blood* 100: 3434-3435, 2002
 40. Sanchez-Gonzalez B, Pascual-Ramirez J C, Fernandez-Abellan P, Belinchon-Romero I, Rivas C, Vegara-Aguilera G, Severe skin reaction to imatinib in a case of Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 101:2446, 2003
 41. Ujii H, Shimizu T, Shimizu H, Cutaneous reactions to imatinib mesylate treated by topical steroid. *Am J Hematol* 78: 246, 2005
 42. Schamun A, Bullorsky E, Stemmelin G, Saxton R, Ricchione D, Treatment with cyclosporin A cream for the cutaneous reactions associated with imatinib therapy. *Blood* 105: 2996-2997, 2005