

Dermale Toxizität durch EGFR-Inhibitoren

Sicherung des onkologischen Therapieerfolgs durch Supportivtherapie

TIMO BEHLENDORF, DANICA LANGE UND KARIN JORDAN

Reagiert die Haut unter anderem mit Exanthenen auf eine Therapie, die den Rezeptor des epidermalen Wachstumsfaktors hemmt, ist dies ein gutes Zeichen für den Behandlungserfolg. Trotzdem leiden die Patienten unter der Toxizität. Wie lässt sie sich in den Griff bekommen?

Die Anwendung zielgerichteter molekularer Tumorthherapie verändert nicht nur die Behandlungsoptionen für Krebspatienten, sondern führt auch zu einem veränderten Nebenwirkungsspektrum der Tumorthherapie. Häufige unerwünschte Wirkungen der konventionellen Chemotherapie wie Übelkeit und Erbrechen oder Alopezie treten seltener auf, andere spezifische Toxizitäten wie z. B. die hier thematisierte dermale Toxizität mit einer Vielzahl von Erscheinungsbildern zeigen sich häufig unter Behandlungen, die sich gegen den Rezeptor des epidermalen Wachstumsfaktors (EGFR) richten. Die supportivtherapeutische Begleitung der Patienten sichert hierbei die Compliance

und schafft damit die Voraussetzungen für eine optimale onkologische Therapie.

Die Hemmung des EGF-Rezeptors ist eine moderne Therapieoption für zahlreiche Tumorentitäten. Hierbei erfolgt neben dem Einsatz von Antikörpern (z. B. Cetuximab, Panitumumab), die extrazellulär den Rezeptor blockieren, auch die Gabe von sogenannten „small molecules“ wie z. B. Erlotinib, Gefitinib und Lapatinib, die intrazellulär die „down stream“-Effekte des EGF unterdrücken.

Interessanterweise findet sich eine Assoziation zwischen dem Schweregrad der Hauttoxizität unter diesen Substanzen und den medianen Überlebensraten bzw. dem progressionsfreien Überleben. Diese Korrelation konnte sowohl für die Antikörper

Cetuximab und Panitumumab als auch für den Tyrosinkinase-Inhibitor Erlotinib bei Patienten mit kolorektalem Karzinom, Nierenzellkarzinom und nichtkleinzeligem Bronchialkarzinom nachgewiesen werden (**Tab. 1**) [Cunningham D et al. 2004; Saltz LB et al. 2004; Rowinsky EK et al. 2004; Perez-Soler R et al. 2004].

Trotz der positiven Korrelation zwischen Tumoransprechen und Hauttoxizität gefährdet das Auftreten eines Hautexanthems, des sogenannten Rash, die Compliance und somit den Therapieerfolg. Zusätzlich ist in diesem Fall die Lebensqualität aufgrund der subjektiven Beschwerden und der Stigmatisierung der Patienten eingeschränkt. Eine optimale supportive Therapie zur Prophylaxe und Therapie der EGFR-Inhibitor-typischen Hautreaktionen ist somit unumgänglich.

Pathophysiologie und Erscheinungsbild der Hauttoxizität

Die physiologische Funktion von EGF nach der Bindung an den EGF-Rezeptor



Abb. 1: Exanthem eines Patienten mit Rektumkarzinom während einer Behandlung mit Panitumumab



Abb. 2: Paronychie unter Panitumumab-Therapie bei einem Patienten mit Rektumkarzinom

Korrelation von Schweregrad des Exanthems und Tumoransprechen

Tabelle 1

	Cetuximab [Cunningham D et al. 2004]	Cetuximab [Saltz LB et al. 2004]	Panitumumab [Rowinsky EK et al. 2004]	Erlotinib [Perez-Soler R et al. 2004]
Tumorentität	CRC	CRC	RCC	NSCLC
Rash-Grade	medianes Überleben (Monate)	medianes Überleben (Monate)	medianes PFS (Monate)	medianes Überleben (Monate)
0	2,4	1,4	1,9	1,5
1	4,6	6,4	2,5	8,5
2	9,1	(Grade 1+2)	4,3	19,6
3	13,2	10,0	(Grade 2+3)	(Grade 2+3)

CRC = kolorektales Karzinom; PFS = progressionsfreies Überleben; NSCLC = nichtkleinzelliges Lungenkarzinom; RCC = Nierenzellkarzinom

besteht darin, Keratinozytenmigration, die Vasokonstriktion der dermalen Gefäße, epidermales Wachstum und Differenzierung zu stimulieren sowie die Wundheilung zu initiieren. Die medikamentöse Blockade des EGF-Signalwegs verursacht eine gestörte Hautdifferenzierung, einen dermalen Wachstumsarrest und eine erhöhte Apoptoserate in der Haut. Im weiteren Verlauf führt die gestörte Differenzierung und die erhöhte Apoptoserate zu einer lokalen Entzündungsreaktion im Hautorgan, woraufhin sich ein Gewebeschaden und längerfristig eine Hautatrophie entwickelt. Dabei sind die Ausprägung und die Art der kutanen Nebenwirkungen abhängig von der Therapiedauer, dem verabreichten EGFR-Inhibitor und von individuellen Faktoren des Patienten.

In den ersten Wochen der Therapie sind papulopustulöse, akneiforme Exantheme typische Nebenwirkungen bei bis zu 90% der Patienten. Die Hauptlokalisationen dieser Exantheme sind Brust, Rücken, Nacken und Gesicht (**Abb. 1**). Hierbei treten im Gegensatz zur Acne vulgaris keine Komedonen auf, das klinische Bild kann allerdings auch eine Rosacea, ein seborrhoisches Ekzem oder eine periorale Dermatitis imitieren. Dieses papulopustulöse Exanthem wird nach der aktuellen Klassifikation des US-amerikanischen National Cancer Institute in vier Schweregrade eingeteilt, basierend auf dem Anteil der befallenen Körperoberfläche und der Ausprägung der Symptome (siehe Unterpunkt „Klassifikation“) [Gutzmer R et al. 2011]. Im weiteren Verlauf kann sich das

Bild der kutanen Nebenwirkungen ändern. Es sind vor allem Exsikkationsekzeme, aber auch Paronychien (**Abb. 2**) und Haarveränderungen zu beobachten.

In klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass die Manifestation papulopustulöser Exantheme in den ersten Wochen einer EGFR-Inhibitor-Therapie mit einem besseren Ansprechen der Therapie korreliert [Wacker B et al. 2007].

Klassifikation

Es existieren mehrere Klassifikationssysteme, von denen das CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) des National Cancer Institute am weitesten verbreitet ist. Hierbei erfolgt die Zuordnung in vier klinische Schweregrade:

- Grad 1 ist eine Hautreaktion, bei der kein Handlungsbedarf besteht.
- Bei Grad-2-Läsionen ist eine ärztliche Intervention indiziert.
- Schwerere Hautreaktionen sind als Grad-3-Toxizität mit Ulzerationen, Desquamationen und Schmerzen charakterisiert.
- Toxizitäten von Grad 4 sind lebensbedrohlich und erfordern eine sofortige ärztliche Intervention.

P. J. Atherton und Mitarbeiter empfehlen in ihrer aktuellen Arbeit, das Symptomassessment nicht nur auf der Basis der CTC-Klassifikation, sondern auch mithilfe des sogenannten „Skindex-16-Systems“ durchzuführen. Dieses patientenzentrierte System schließt Symptome mit ein wie Juckreiz, Einschränkungen im Umgang mit anderen Menschen durch

die Hautsymptome sowie persönliche Empfindungen, ausgelöst durch die Hauteffloreszenzen. Durch die Erfassung des sogenannten „patient related outcome“ (PRO) kann die Compliance des Patienten und somit der Therapieerfolg maßgeblich unterstützt werden [Atherton PJ et al. 2011].

Therapieansätze für papulopustulöse Exantheme

Zur Therapie der EGFR-Inhibitor-assoziierten Nebenwirkungen werden Antibiotika und Kortikosteroide je nach Schweregrad sowohl topisch als auch systemisch angewendet. Hierzu erschien 2011 in *Annals of Oncology* die Empfehlung eines interdisziplinären deutschen Expertenpanels, das in Abhängigkeit vom Schweregrad des aufgetretenen Exanthems die topische und systemische Therapie vorschlägt (**Tab. 2**) [Potthoff K et al. 2011].

Prophylaktische Antibiotika-Gabe

Antiphlogistisch aktive Antibiotika wie z. B. Tetrazykline werden in der Therapie von dermalen Inflammationen erfolgreich verwendet. Deshalb stellt sich die Frage, ob auch eine prophylaktische Antibiotika-Gabe die Inzidenz von Hauttoxizität unter EGFR-Inhibitor-Therapie reduzieren könnte.

Hierzu wurden 2008 die Ergebnisse des NO3CB-Trials der „North Central Cancer Treatment Group“ veröffentlicht. In dieser placebokontrollierten, doppelblinden Studie wurden Patienten vor Initiation einer EGFR-Inhibitor-Therapie eingeschlossen. Ausschlusskriterien waren bekannte allergische Reaktionen auf Tetrazykline oder die vorangehende Anwendung von Tetrazyklinen bis sieben Tage vor der Registrierung sowie ein vorbestehendes Exanthem. 61 Patienten erhielten randomisiert entweder 500 mg Tetrazyklin pro Tag für 28 Tage oder Placebo. Das Monitoring des Exanthems erfolgte über wöchentliche Patientenfragebögen sowie die monatliche ärztliche Untersuchung der Patienten. Der Beobachtungszeitraum erfasste die vierwöchentliche Behandlungsphase sowie weitere vier Wochen nach Abschluss der Medikamentengabe. Primärer Endpunkt dieser Studie war es, die Inzidenz des Exanthems in beiden Studienarmen zu vergleichen. Beide Gruppen waren ausgeglichen in Hinblick

auf Therapieabbruch, Alter, Geschlecht, Tumortyp sowie vorangegangene Chemotherapien. Einschränkend ist anzumerken, dass nach dem Ende der Studie lediglich 27 der 61 untersuchten Patienten die Studie per Protokoll abgeschlossen und alle acht Fragebögen korrekt ausgefüllt hatten.

Nach der Behandlungszeit von vier Wochen traten in der Placebo-Gruppe 22 Fälle von Exanthenen auf, in der mit Tetrazyklin behandelten Patientengruppe 16 Fälle. Im anschließenden Beobachtungszeitraum ergaben sich 16 bzw. 13 Fälle. Damit zeigte sich sowohl für die Behandlungs- als auch die Beobachtungsphase kein signifikanter Unterschied in der Inzidenz der kutanen Reaktionen bei der EGFR-Inhibitor-Therapie. Trotzdem gab es Hinweise, dass Tetrazykline den Schweregrad von Exanthenen unter der EGFR-Inhibitor-Therapie positiv beeinflussen haben. So traten in der vierten Behandlungswoche Grad-2-Exantheme unter Tetrazyklin bei 17 % der Patienten, unter Placebo hingegen bei 55 % der Patienten auf (signifikant mit $p = 0,04$).

In einer begleitenden Lebensqualitätsstudie zeigte sich ein geringer Vorteil für die Therapie mit Tetrazyklin im Bezug auf Hautirritationen und Missempfindung. Die generelle Anwendung von Tetrazyklin zur Prophylaxe von Hautnebenwirkungen unter EGFR-Inhibitor-Therapie kann auf der Basis dieser Studienergebnisse allerdings nicht empfohlen werden [Jatoi A et al. 2008].

In einer Studie von A. Scope und Kollegen wurden Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom, die Cetuximab bekommen sollten, mit dem Retinoid Tazaroten in topischer Zubereitung sowie systemisch mit Minocyclin behandelt [Scope A et al. 2007]. Insgesamt erhielten 48 Patienten randomisiert entweder 100 mg Minocyclin pro Tag oder Placebo. Ergänzend erfolgte die Open-Label-Applikation von Tazaroten-Creme 0,05 %, die nur auf eine Seite des Gesichts aufgetragen wurde. Sowohl die topische als auch die systemische Therapie begannen am selben Tag mit der Erstapplikation von Cetuximab und wurden über acht Wochen durchgeführt. Die Einnahme des Antibiotikums erfolgte einmal pro Tag, die Creme applizierten die Patienten zweimal täglich. Nach der Basisuntersuchung

Empfehlungen zur Stufentherapie		Tabelle 2
Vor Auftreten einer Hautreaktion	Basispflege (milde Waschsubstanzen mit hautneutralem pH-Wert, ausreichender Sonnenschutz, hydratisierende Pflegesubstanzen)	
Grad 1	Topische Behandlung mit antibiotikahaltigen Cremes: z. B. Metronidazol, Erythromycin, Nadifloxacin	
Grad 2	Zusätzliche systemische Antibiotika-Therapie: z. B. Doxycyclin 100 mg 1-0-1 oder Minocyclin 50 mg 1-0-1	
Grad 3	differenzierte dermatologische Therapie mit z. B. topischen oder systemischen Steroiden oder Antibiotika ggf. bei Superinfektionna chA ntibiogramm	
nach Potthoff K et al. 2011		

zu Beginn der Studie, die eine komplette dermatologische Untersuchung sowie die standardisierte, digitale Fotografie einschloss, folgten klinische Untersuchungen sowie eine Erhebung mittels Patientenfragebögen zu den Zeitpunkten Woche 1, Woche 2, 4 und 8.

Insgesamt ergab sich ein Trend zugunsten des Minocyclin-Therapiearms in Bezug auf Anzahl und Schweregrad der kutanen Nebenwirkungen. Allerdings war lediglich der Unterschied im Auftreten von schwerem Juckreiz zum Zeitpunkt Woche 4 zugunsten von Minocyclin statistisch signifikant (20 vs. 50 %; $p = 0,05$). Vier Patienten im Placebo-Arm erlitten eine Hauttoxizität Grad 3, was zum Cetuximab-Therapieabbruch führte, im Minocyclin-Arm konnten alle Patienten weiter mit Cetuximab behandelt werden.

Die Autoren schließen daraus, dass die Prophylaxe mit Minocyclin den Schweregrad von akneiformen, papulopustulösen Hauterscheinungen unter Cetuximab-Behandlung reduzieren kann. Im Bezug auf das topische Tazaroten ergab sich kein klinischer Vorteil. Aufgrund von schweren Hautirritationen durch Tazaroten wurde die topische Therapie von einem Drittel der Patienten abgebrochen. Tazaroten scheint sich nicht für die Behandlung von Cetuximab-induzierten Hauterscheinungen zu eignen.

Prophylaktisch oder reaktiv behandeln?

Die Studie STEPP (Skin Toxicity Evaluation Protocol with Panitumumab) war die erste positive Phase-II-Studie zum Einsatz von Tetrazyklinen zur Prophylaxe von EGFR-Inhibitor-assoziiertem Exanthem

[Lacouture ME et al. J Clin Oncol. 2011]. In dieser Arbeit wurden 95 Patienten, die Panitumumab erhalten sollten, in zwei Gruppen randomisiert. Die erste Gruppe erhielt eine präemptive Behandlung mit Sonnenschutz, Feuchtigkeitscreme, topischem Steroid (1%ige Hydrokortison-Creme) und systemischem Doxycyclin (100 mg, zweimal täglich); die zweite Gruppe wurde erst bei dem Auftreten eines Exanthems reaktiv behandelt. Hierbei ließ sich das Auftreten von Exanthenen \geq Grad 2 um mehr als 50 % mittels präemptiver Therapie reduzieren. In der Gruppe der reaktiv behandelten Patienten war aufgrund des vermehrten Auftretens von Hauttoxizität \geq Grad 2 die Zahl der absolut verabreichten Panitumumab-Dosen vermindert. Ergänzende Lebensqualitätsanalysen ergaben erwartungsgemäß eine geringere Einschränkung der Lebensqualität für die präemptiv behandelten Patienten.

Mit dieser Studie bestehen somit erstmals gesicherte Daten zur präemptiven Therapie der Hauttoxizität unter Panitumumab mit topischen Steroiden und Doxycyclin. Eingang hat dies in die aktuellen Guidelines der MASCC (Multinational Association Of Supportive Care In Cancer) gefunden, in der die systemische Gabe von Doxycyclin bereits vor dem Auftreten von Exanthenen empfohlen wird [Lacouture ME et al. Supp Care Cancer. 2011].

Ebenfalls vor Beginn einer EGFR-Blockade schlossen A. Jatoi und Kollegen 65 Patienten in ihre randomisierte Studie ein. Doppelblind und placebokontrolliert wurde der Effekt von oralem Tetrazyklin in Bezug auf die Ausbildung eines akneiformen Exanthems untersucht; ein Un-

terschied zwischen den beiden Studienarmen konnte nicht nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse widersprechen somit den positiven Resultaten der STEPP-Studie [Jatoi A et al. 2011].

Prophylaktische Haut- und Nagelpflege

Bereits bei der Initiierung einer EGFR-gerichteten Therapie sollte man Patienten über das mögliche Auftreten von akneiformen Exanthenen und Xerosis cutis sowie über die entsprechenden prophylaktischen Maßnahmen informieren. Ziel der prophylaktischen Pflege ist es, die natürliche Schutzfunktion der Haut zu erhalten und zusätzliche Irritationen zu vermeiden. Hierzu empfehlen K. Potthoff und Ko-Autoren die Verwendung von milden Waschsubstanzen mit hautneutralem pH-Wert sowie die Verwendung von hypoallergenen Feuchtigkeitscremes und Lotionen, die die Patienten wenigstens täglich anwenden sollten [Potthoff K et al. 2011]. Auch Hautirritationen durch UV-Strahlung lassen sich durch hypoallergene Sonnenschutzmittel, bevorzugt mit Zink- oder Titanoxid, minimieren. Zusätzlich sollten die Patienten möglichst direkte Sonneneinstrahlung meiden und sich entsprechend kleiden.

Zur Prophylaxe der Paronychie, die ebenfalls unter EGFR-Inhibitor-Therapie auftritt, empfiehlt das Expertenkomitee den Patienten, die Hände trocken zu halten und möglichst direkten Wasserkontakt zu umgehen. Ebenso sollten sie mechanische Irritationen durch Druck (z. B. aufgrund zu enger Schuhe) und die Manipulation im Nagelbett unterlassen. Im Bereich der Nägel ist die topische Appli-

kation von ausreichend rückfettenden Externa aufgrund ihrer filmbildenden Eigenschaften sinnvoll. Auf dem restlichen Körper sind jedoch zu fettige, lipophile Pflegeprodukte zu vermeiden, da diese wegen der okklusiven Eigenschaften ein vermehrtes Auftreten von Follikulitiden hervorrufen können. Die Therapie mit topischen Aknepräparaten oder steroidhaltigen Pflegeprodukten bedarf unbedingt der Überwachung und engmaschigen Kontrolle durch einen erfahrenen Dermatologen.

Medikamenteninduzierter Pruritus

Eine erwähnenswerte substanzspezifische Nebenwirkung ist der medikamenteninduzierte Pruritus. Dieser wurde u. a. für Erlotinib, Cetuximab, Sunitinib und Imatinib beschrieben. In den letzten Jahren wurden mehrere Fallberichte im New England Journal of Medicine veröffentlicht, die einen positiven Effekt von Aprepitant auf diesen Juckreiz nachweisen konnten [Leveque D. 2010; Vincenzi B et al. 2010; Mir O et al. 2010; Gerber PA et al. 2010].

P. A. Gerber und Kollegen zeigten, dass die Behandlung mit Erlotinib eine erhöhte Ausschüttung des Stammzellfaktors aus den dermalen Keratinozyten induziert [Gerber PA et al. 2010]. Dadurch kommt es zu einer Akkumulation von Mastzellen im Bereich der Haut, die durch Aktivierung des Neurokinin-1-Rezeptors zur Degranulation und Freisetzung von Histamin angeregt werden. Die Blockade des Neurokinin-1-Rezeptors mit Aprepitant hingegen scheint für eine Stabilisierung der Mastzellen zu sorgen, was zu einem deutlichen Rückgang des Juckreizes führt. Die Gruppe um D. Santini wies in einer ersten monozentrischen Studie mit 22 Patienten nach, dass die mediane Schwere des Juckreizes unter Aprepitant um 88 % zurück ging [Santini D et al. 2011]. Eine randomisierte Studie zur weiteren Beurteilung von Aprepitant bei Pruritus ist vorgesehen.

Zusammenfassung

In Anlehnung an die STEPP-Studie lassen sich höhergradige Hauttoxizitäten aufgrund einer Panitumumab-Therapie durch die prophylaktische Anwendung

einer 1%igen Hydrokortison-Creme und von systemischem Doxycyclin reduzieren. Zusätzlich sind ergänzende Hautpflegemaßnahmen nötig. Generell kann jedoch aufgrund der divergierenden Datenlage keine spezifische medikamentöse Prophylaxe empfohlen werden. Die prophylaktische systemische Anwendung von anti-phlogistischen Antibiotika wie Tetrazyklen scheint allerdings den Schweregrad von papulopustulösen Exanthenen verringern zu können.

Vor der Einleitung einer EGFR-Inhibitor-Therapie mit Antikörpern oder intrazellulären „small molecules“ ist eine Information des Patienten über das mögliche Erscheinungsbild substanzspezifischer Hauttoxizitäten unbedingt notwendig. Ebenso sollte man die Patienten über entsprechende prophylaktische Pflegemaßnahmen aufklären, wie die Anwendung von hypoallergenen Feuchtigkeitscremes und Sonnenschutzpräparaten. Erleidet ein Patient kutane Nebenwirkungen, verbessert es die Compliance, ihm die damit verbundene höhere Ansprechrate der Therapie zu erläutern.

Weitere randomisierte Studien sind erforderlich, um den Stellenwert der immunmodulatorischen Antibiotika für die Prophylaxe der EGFR-Inhibitor-assoziierten Hauttoxizität zu definieren.

Entscheidend für ein adäquates Management der Hauttoxizität ist eine interdisziplinäre Therapie und Kontrolle des Patienten sowohl vom behandelnden internistischen Onkologen als auch von einem in der Therapie der Hauttoxizität erfahrenen Dermatologen.

Autoren:

Timo Behlendorf, Halle
Dr. med. Danica Lange, Halle
PD Dr. med. Karin Jordan, Halle

Korrespondenzadresse:

Timo Behlendorf
Universitätsklinik für Innere Medizin IV
Onkologie/Hämatologie/Hämostaseologie
Universitätsklinikum Halle
Ernst-Grube-Str. 40, 06120 Halle/Saale
timo.behlendorf@uk-halle.de

Für die Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin der Deutschen Krebsgesellschaft (ASORS)
ASORS im Internet: www.asors.de



Infos auf
springermedizin.de

Mehr zu Nebenwirkungen der
Krebstherapie finden Sie hier:

[www.springermedizin.de/
653954.html](http://www.springermedizin.de/653954.html)



Literatur

1. Atherton PJ et al. Using the Skindex-16 and Common Terminology Criteria for Adverse Events to assess rash symptoms: results of a pooled-analysis (N0993). *Support Care Cancer*. 2011 Sep 16. [Epub ahead of print].
2. Cunningham D et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004. 351(4):337–45.
3. Gerber PA et al. More on aprepitant for erlotinib-induced pruritus. *N Engl J Med*. 2010; 364(5):486–7.
4. Gutzmer R et al. Management of cutaneous side effects of EGFR inhibitors: recommendations from a German expert panel for the primary treating physician. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2011;9(3):195–203.
5. Jatoi A et al. Prophylactic tetracycline does not diminish the severity of epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitor-induced rash: results from the North Central Cancer Treatment Group (Supplementary N03CB). *Supp Care Cancer*. 2011.19(10): 1601–7.
6. Jatoi A et al. Tetracycline to prevent epidermal growth factor receptor inhibitor-induced skin rashes: results of a placebo-controlled trial from the North Central Cancer Treatment Group (N03CB). *Cancer*. 2008;113(4):847–53.
7. Lacouture ME et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of EGFR inhibitor-associated dermatologic toxicities. *Supp Care Cancer*. 2011;19(8):1079–95.
8. Lacouture ME et al. Skin Toxicity Evaluation Protocol with Panitumumab (STEPP), a phase II, open-label, randomised trial evaluating the impact of a pre-emptive skin treatment regimen on skin toxicities and quality of life in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2011;28:1351–7.
9. Leveque D. Aprepitant for erlotinib-induced pruritus. *N Engl J Med*. 2010;363(17):1680–1; author reply 1681.
10. Mir OB et al. More on aprepitant for erlotinib-induced pruritus. *N Engl J Med*. 2010;364(5):487.
11. Perez-Soler R et al. Determinants of tumor response and survival with erlotinib in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2004. 22(16):3238–47.
12. Potthoff K et al. Interdisciplinary management of EGFR-inhibitor-induced skin reactions: a German expert opinion. *Ann Oncol*. 2011;22(3):524–35.
13. Rowinsky EK et al. 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*. 2004;22(15):3003–15.
14. Saltz LB et al. Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor. *J Clin Oncol*. 2004;22(7):1201–8.
15. Santini D et al. *J Clin Oncol*. 2011; 29 (suppl; abstr 9078).
16. Scope A et al. Randomized double-blind trial of prophylactic oral minocycline and topical tazarotene for cetuximab-associated acne-like eruption. *J Clin Oncol*. 2007;25(34): 5390–6.
17. Vincenzi B et al. Aprepitant for erlotinib-induced pruritus. *N Engl J Med*. 2010;363(4): 397–8.
18. Wacker B et al. Correlation between development of rash and efficacy in patients treated with the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor erlotinib in two large phase III studies. *Clin Cancer Res*. 2007;13(13):3913–21.

**Literatur
nur online**