



Universitätsklinikum  
Hamburg-Eppendorf



Hubertus Wald Tumorzentrum  
Universitäres Cancer Center Hamburg

# ***Prophylaxe und Therapie von Chemotherapie-induzierten Nebenwirkungen bei gastrointestinalen Tumoren***

**Karin Oechsle**

**Klinik und Poliklinik für Onkologie, Hämatologie,  
Knochenmarktransplantation mit Sektion Pneumologie,  
Onkologisches Zentrum  
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf**



## ***Supportivtherapie bei gastrointestinalen Tumoren***

### ***Gliederung:***

- ***Antiemetische Prophylaxe und Therapie***
- ***Einsatz von Wachstumsfaktoren***
- ***Spezifische Zytostatika-Nebenwirkungen***



## *Zytostatika bei gastrointestinalen Tumoren*

### Magenkarzinom:

- 5-Fluorouracil
- Capecitabine
- Epirubicin
- Cisplatin
- Oxaliplatin
- Taxane

### Pankreaskarzinom:

- Gemcitabin
- 5-Fluorouracil
- Erlotinib
- Oxaliplatin

### Kolorektale Karzinome:

- 5-Fluorouracil
- Capecitabine
- Irinotecan
- Oxaliplatin
- Cetuximab / Panitumumab
- Bevacizumab



## Ursachen von Übelkeit und Erbrechen bei Tumorpatienten:

### Direkte Komplikationen (Primärtumor oder Metastasen)

- |                    |                      |
|--------------------|----------------------|
| Magen-Darm-Trakt   | - Stenosen           |
| Zentralvenensystem | - Hirndruck          |
| Atemwege           | - starker Hustenreiz |

### Metabolische Komplikationen des Tumorleidens

- Urämie
- Elektrolytstörungen
- Hyperkalzämie

### Psychische Faktoren

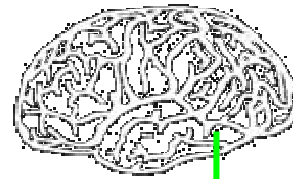
- Angst und Aufregung

### Therapiefolgen

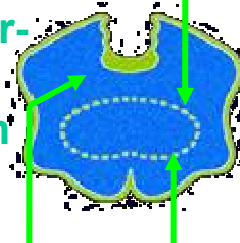
- Zytostatika
- Analgetika (Opiate, nichtsteroidale Antirheumatika)
- Digitalis, Antibiotika, Kalzitinin
- Radiotherapie

# Pathophysiologie von Übelkeit und Erbrechen

Höhere Zentren im  
ZNS



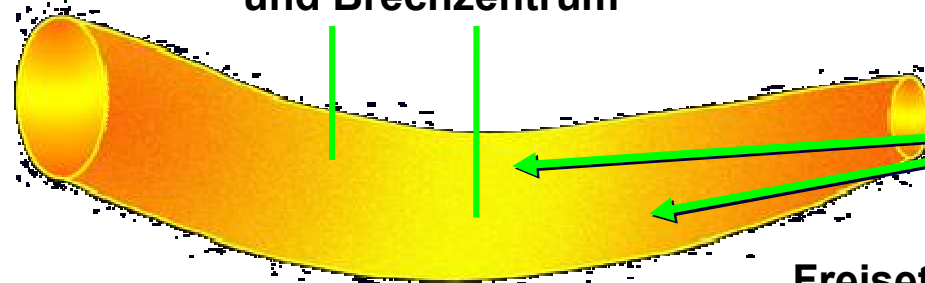
Chemorezeptor-  
Triggerzone  
Brechzentrum



Medulla  
oblongata

Erhöhter afferenter Input in  
Chemorezeptortrigerzone  
und Brechzentrum

Dün-  
darm

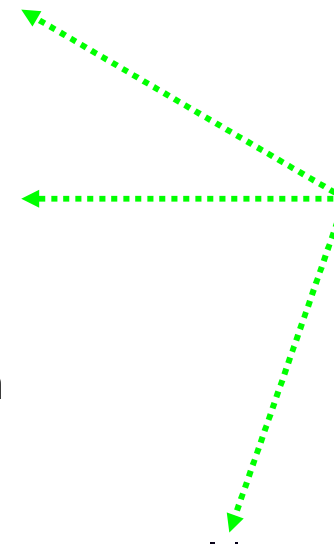


Aktivierung von N.  
vagus  
und N. splanchnicus

Freisetzung  
neuroaktiver  
Substanzen

Stimulus

Zellschädigung





## Formen zytostatikainduzierter Übelkeit und Erbrechen

- Akut-toxische Übelkeit und Erbrechen  
abhängig von benutzten Zytostatikum, patientenbedingten Faktoren sowie eingesetzten Antiemetika; tritt innerhalb der ersten 24 h nach Applikation auf
- Verzögert auftretende Übelkeit und Erbrechen  
Übelkeit und Erbrechen, die später als 24 h nach Chemotherapie-ende auftreten
- Antizipatorisches Erbrechen  
Folge klassischer Konditionierung nach vorangegangener Übelkeit und Erbrechen bei früheren Chemotherapiekursen (**Jacobsen 1988**)



# ANTIEMETIC TREATMENT GUIDELINES

## PERUGIA 2004 ANTIEMETIC GUIDELINES and ASCO 2006

<b>HIGH</b>	Risk in nearly all patients (> 90%)
<b>MODERATE</b>	Risk in 30% to 90% of patients
<b>LOW</b>	Risk in 10% to 30% of patients
<b>MINIMAL</b>	Fewer than 10% at risk



<b>Hoch (&gt; 90%)</b>	<b>Carmustin</b> <b>Cisplatin <math>\geq 50</math> mg/m<sup>2</sup></b> <b>Cyclophosphamid <math>\geq 1500</math> mg/m<sup>2</sup></b>	<b>Dacarbazin</b> <b>Streptozotozin</b>	
<b>Moderat (30-90%)</b>	<b>Anthrazykline</b> <b>Cisplatin &lt; 50 mg/m<sup>2</sup></b> <b>Cyclophosphamid &lt; 1500 mg/m<sup>2</sup></b> <b>Carboplatin</b>	<b>Cytarabin &gt; 1g/m<sup>2</sup></b> <b>Ifosfamid</b> <b>Irinotecan</b> <b>Oxaliplatin</b>	
<b>Gering (10-30%)</b>	<b>Bortezumib</b> <b>Cetuximab</b> <b>Cytarabin &lt; 1g/m<sup>2</sup></b> <b>Docetaxel</b> <b>Etoposid</b>	<b>5-FU</b> <b>Gemcitabine</b> <b>Methotrexat</b> <b>Mitomycin C</b> <b>Paclitaxel</b>	<b>Pemetrexed</b> <b>Topotecan</b> <b>Trastuzumab</b>
<b>Minimal (&lt; 10%)</b>	<b>Bevacizumab</b> <b>Bleomycin</b>	<b>Busulfan</b> <b>Cladribin</b>	<b>Fludarabin</b> <b>Vincaalkaloide</b>





## Aktuelle Empfehlungen zur antiemetischen Prophylaxe: Hoch emetogene Chemotherapie

Therapietag(e)	Folgetage (d 2-4)	Alternativen bei Unwirksamkeit
<b>5-HT<sub>3</sub>-Antagonist</b> z.B. Granisetron 1-3 mg iv oder 1 x 2 mg po + Dexamethason 1 x 8 (- 12) mg iv + Aprepitant 1 x 125 mg po	<b>Aprepitant 80 mg po (d 2+3) + Dexamethason 1x8mg po</b> oder <b>Aprepitant 80 mg po (d 2+3) + Dexamethason 1 x 8 mg po</b> + Metoclopramid 2-4 x 20- 40 mg po	<ul style="list-style-type: none"><li>• Triflupromazin 1-2 x 5 – 10 mg iv</li><li>• Haloperidol 4-6 x 1-3 mg iv</li><li>• Lorazepam 2-4(-6)x 0,5-2 mg po, sl oder iv (bis 7,5 mg / Tag)</li><li>• Metoclopramid 2-4 x 20 -40 mg po</li><li>• Dimenhydrinat 1-4 x 50–100 mg po, rectal oder iv</li></ul>



## Aktuelle Empfehlungen zur antiemetischen Prophylaxe: moderat emetogene Chemotherapie

Therapietag(e)	Folgetage (d 2-4)	Alternativen bei Unwirksamkeit
<b>Granisetron 1-3 mg iv oder 1 x 2 mg po oder Palonosetron 0,25 mg iv + Dexamethason 1 x 8 (-12) mg iv /po (+ Aprepitant 1 x 125 mg po bei Anthrazyklinen oder Cyclophosphamid)</b>	<b>Dexamethason 1 x 8 mg po oder Dexamethason 1 x 8 mg po + Metoclopramid 2-4 x 20- 40 mg po ( + Aprepitant 80 mg po d 2+3 bei Anthrazyklinen oder Cyclophosphamid)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Einsatz von Aprepitant im nächsten Zyklus (siehe oben)</li><li>• Triflupromazin 1-2 x 5 – 10 mg iv</li><li>• Haloperidol 4-6 x 1-3 mg iv</li><li>• Lorazepam 2-4(-6)x 0,5-2 mg po, sl oder iv (bis 7,5 mg / Tag)</li><li>• Metoclopramid 2-4 x 20 -40 mg po</li><li>• Dimenhydrinat 1-4 x 50–100 mg po, rectal oder iv</li></ul>



## Aktuelle Empfehlungen zur antiemetischen Prophylaxe: Gering emetogene Chemotherapie

Therapietag(e)	Folgetage (d 2-4)	Alternativen bei Unwirksamkeit
Dexamethason 1 x 4-8 mg po oder i.v. oder Metoclopramid 2-4 x 20-40 mg po oder 1-2 mg/kg iv alle 2-4 h	Keine Prophylaxe	<ul style="list-style-type: none"><li>• 5-HT3-Antagonist (z.B. Granisetron 1 mg iv)</li><li>• Dexamethason 4-8 mg Fortführung Tag 2-3</li><li>• Benzamid 4-8 mg Fortführung Tag 2-3</li></ul>

➔ Bei signifikanter Übelkeit / Erbrechen trotz Prophylaxe, Steigerung zur nächsten Stufe beim nächsten Zyklus



## Pharmakokinetischer Effekt von Aprepitant auf Irinotecan bei Patienten mit CRC

**Hintergrund:** Aprepitant ist ein moderater Inhibitor und Induktor des Cytochrom P450 3A4 Enzyms; Irinotecan soll laut FI nur mit Vorsicht in Kombination mit CYP3A4-Hemmern oder Induktoren eingesetzt werden

➔ **Aprepitant hatte in dieser Pilotstudie keine signifikanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Irinotecan bei Patienten mit kolorektalen Karzinom**

	+ Aprepitant	- Aprepitant
Median Cmax Irinotecan	1628 ± 1565 ng/ml	1376 ± 1536 ng/ml
Median Cmax SN-38	18,8 ± 9,7 ng/ml	23,5 ± 8,5 ng/ml
AUC Irinotecan	583,9 ± 317,6 µg/ml min	682,6 ± 266,5 µg/ml min
AUC SN-38	15,0 ± 7,5 µg/ml min	18,0 ± 9,0 µg/ml min



## Therapie der Zytostatika-induzierten Übelkeit I

**Empfehlungen / Daten zur Therapie der vorliegenden Chemotherapie-induzierten Übelkeit / Erbrechen liegen kaum vor**

**Die konsequente Prophylaxe vom ersten Zyklus an, ist entscheidend**

**Nicht für alle prophylaktisch wirksamen Substanzen ist auch eine therapeutische Wirkung gezeigt (z.B. Aprepitant, 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten)**

**Potentiell therapeutisch einsetzbare Substanzen:**

- **Dopaminantagonisten: Metoclopramid, Alizaprid (Vergentan<sup>®</sup>)**
- **Steroide**
- **Benzodiazepine: z.B. Lorazepam**
- **Antihistaminika: z.B. Dimenhydrat (Vomex A<sup>®</sup>)**
- **Neuroleptika: z.B. Haloperidol**
- **(5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten: Zofran Zydys<sup>®</sup>)**



## Supportivtherapie bei GI-Tumoren: Fallbeispiele

**61-jähriger Patient mit Kolonkarzinom Stad. III, Z.n. Hemikolektomie;  
jetzt adjuvante Chemotherapie mit FOLFOX**

	<i>Dosierung</i>	Dauer/App.	Appl. Dosis	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4
<b>Zytostatika</b>							
<b>Oxaliplatin</b>	85 mg/qm	i.v. 24 h		X			
<b>Folinsäure</b>	200 mg/qm	i.v. 24 h		X			
<b>5-FU</b>	1500 mg/qm	i.v. - 2 h		X	X		
<b>Supportivtherapie</b>							
<b>Granisetron</b>	1 mg	i.v.		X			
<b>Dexamethason</b>	8 mg	i.v.		X			
<b>Dexamethason</b>	4 mg	p.o.			XX	XX	XX



# Supportivtherapie bei GI-Tumoren: Fallbeispiele

## 45-jähriger Patient mit metastasiertem Ösophaguskarzinom

	Dosierung	Dauer/App.	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5
<b>Zytostatika</b>							
Cisplatin !	80 mg/qm	i.v. 1 h	X				
5-Fluorouracil	1000 mg/qm	i.v. 1 h	X	X	X	X	
<b>Supportivtherapie</b>							
		p.o. 1 h vor CTX					
Aprepitant	125 mg		X				
Aprepitant	80 mg	p.o.		X	X		
Granisetron	3 mg	i.v.	X				
Dexamethason	8 mg	i.v.	X				
Dexamethason	4 mg	p.o.		XX	XX	XX	XX
<b>Bewässerung</b>							
Grosses Platin- Vor- und Nachprogramm			X				



## Therapie der Zytostatika-induzierten Übelkeit II

### Wahl des passenden Antiemetikums:

#### Dopaminantagonisten:

**Motilitäts-fördernde Wirkung: z.B. bei Motilitätsstörungen, tumorbedingter Gastroparese, Peritonealkarzinose**

#### Benzodiazepine:

**Anxiolytische und sedierende Wirkung; Retrograde Amnesie**

#### Antihistaminika:

**sedierender Effekt, Suppositorien auch bei starker Übelkeit ambulant einsetzbar: z.B. Dimenhydrat (VomexA®)**

#### Neuroleptika:

**Schwach-wirksame: dämpfende, beruhigende Wirkung**





## Myelotoxizität von Zytostatika

### leicht/keine

Vincristin  
Cisplatin  
Ara-C (Bolus)  
Bleomycin  
5-FU (cont.inf.)

### mäßig

Etoposid  
Vindesin  
Carboplatin  
Methotrexat  
Procarbazin  
Dacarbazin  
5-Fluorouracil  
Vinorelbin  
Paclitaxel  
Docetaxel  
Gemcitabin  
Irionotecan  
Oxaliplatin

### ausgeprägt

Doxorubicin  
Epirubicin  
Ara-C (HD)  
Cyclophosphamid  
Ifosfamid  
CCNU/BCNU  
Mitomycin-C  
Vinblastin  
Topotecan



## ***ASCO-Leitlinien 2006 zum Einsatz von Wachstumsfaktoren (Granulopoese, Myelopoese)***

### **1. Primäre Prophylaxe (CSF ab erstem Zyklus):**

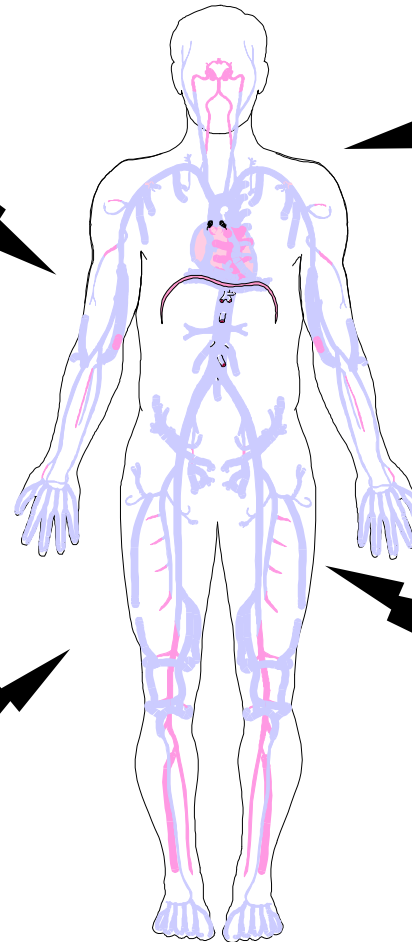
Einsatz ab einem Risiko von Fieber in Neutropenie (FN) von **20%** (früher: 40%) verringert FN und Hospitalisierung, z.B. bei Carbo/Taxol, TAC, AT, Doc, **Cis/Doc/5-FU**, Topo, CAV, VAPEC-B, R-CHOP, ESHAP, DHAP Timmer-Bonte et al, 2005; Vogel et al, 2005

**Besondere Risikofaktoren: Lymphopenie  $\leq 700/\mu\text{l}$ , Alter  $\geq 65$ , schlechter PS, Komorbidität, intensive Therapie, KM-Karzinose, schlechter Ernährungsstatus, Z.n. Bestrahlung des Beckens, vorbestehende Gewebeeinfektion, frühere FN**

## Examples of Regimens Associated With a moderate (approximately 20%) Risk of FN

- Breast cancer
  - TAC
  - Taxanes and anthracyclines
  - Docetaxel

- Lung cancer
  - Docetaxel plus carboplatin
  - Cisplatin plus etoposide with radiotherapy



- Lymphoma
  - MOPP/ABV
  - CHOP-21
  - DHAP

- Ovarian cancer
  - Docetaxel plus carboplatin
- Bladder cancer
  - MVAC
- Colorectal cancer
  - Oxaliplatin, irinotecan plus 5-fluorouracil



## ASCO-Leitlinien 2006 zum Einsatz von Wachstumsfaktoren (Granulopoese, Myelopoese)

### 2. Sekundärprophylaxe:

**G-CSF nach Neutropenie Grad IV (adjuvante CTX, Mamma-Ca) geringere Hospitalisierung (historischer Vergleich) [Rivera et al, 2003](#)**

### 3. Therapeutische CSF in afebriler/febriler Neutropenie:

**Afebrile Neutropenie: kein CSF**

**Febrile Neutropenie: CSF: Neutropenie und Hospitalisierung 1-2 Tage ↓,  
Gesamtüberleben nicht ↑ [Garcia-Carbonero et al, 2001](#)**

**Komplizierte Verläufe einschließlich Tod in FN:**

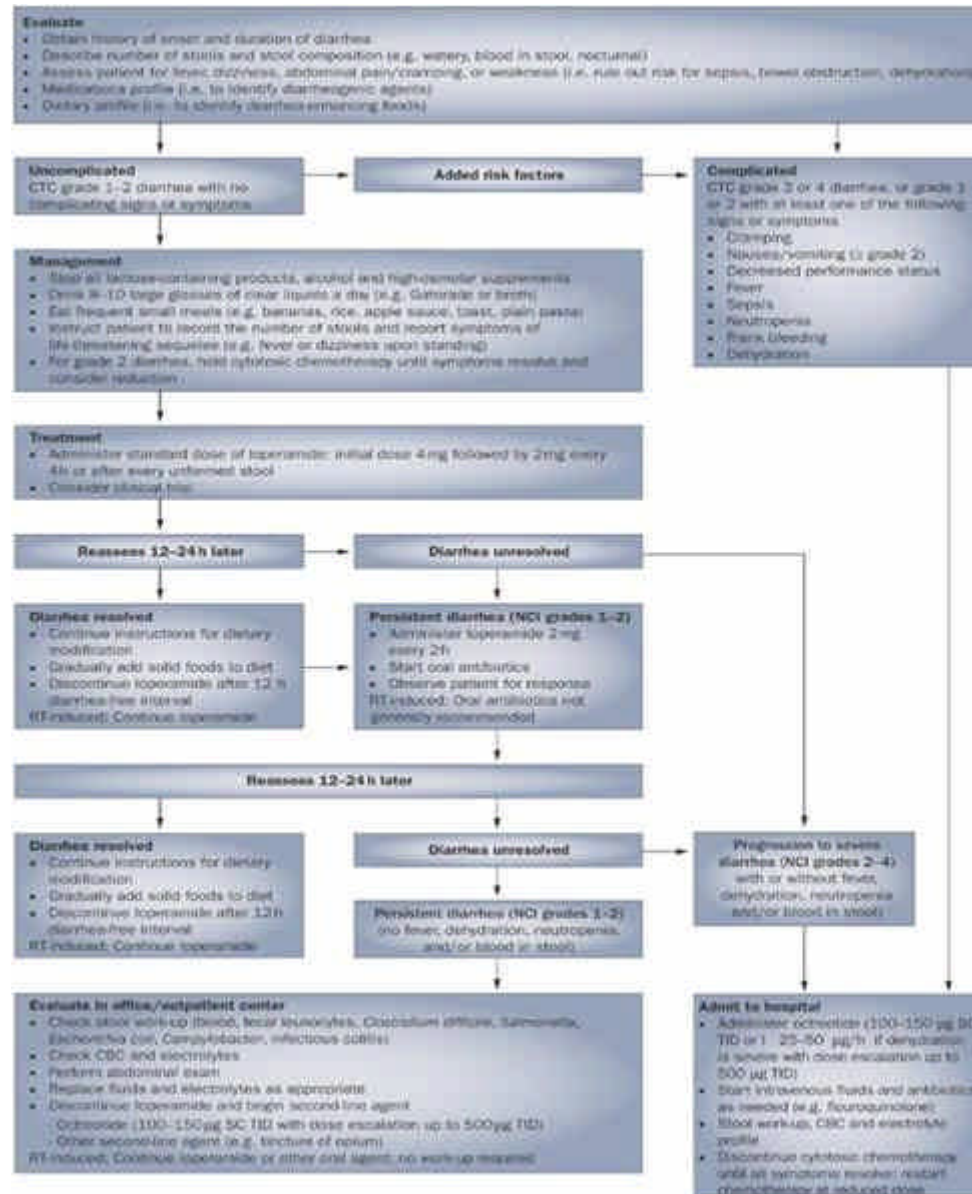
**Alter  $\geq 65$ , Komorbidität, Sepsis, Bakteriämie, invasive Pilzinfektion**



## *Nebenwirkungen einer Chemotherapie mit Irinotecan*

### Typische Nebenwirkungen ( > 10% der Patienten):

- **Durchfall bei ca. 30% der Patienten (bis zu 5 Tage später): Loperamid (2 Kps nach jdr. Diarrhoe, ggf. Octreotid s.c.)**
- **Übelkeit/Erbrechen.**
- **Akutes cholinerges Syndrom: Schwitzen, Herzklopfen, Schwindel, Übelkeit oder Bauchschmerzen (unter laufender Infusion): sofortige Unterbrechung durch **Atropin** / prophylaktische Gabe**
- **Hämatotoxizität**
- **Vorübergehender Haarausfall.**



## Proposed algorithm for assessment and management of treatment-induced diarrhea

Eng C et al. Nat Rev Clin Oncol 2009;  
Kornblau, S. M. et al. J Pain Symptom  
Manage 2000



## ***Nebenwirkungen einer Chemotherapie mit Oxaliplatin***

### **Typische Nebenwirkungen sind (> 10% der Patienten):**

- **Hämatotoxizität**
- **Transaminasenanstieg**
- **Neurotoxizität (verstärkte Kälteempfindlichkeit im Bereich der Akren, kumulativ periphere Polyneuropathie)**

### **Selten oder gelegentlich (< 10%) kommt es zu :**

- **Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Durchfall, Bauchschmerzen.**
- **Überempfindlichkeitsreaktionen**
- **Schleimhautentzündungen, Fieber und Infektionen**
- **Hörminderung durch Schädigung der Hörnerven**
- **Vorübergehende Verringerung der Sehschärfe**
- **Einschränkung der Nierenfunktion**
- **Vorübergehender Haarausfall**
- **Hämolytische Anämie**



## Oxaliplatin-induzierte Nebenwirkungen

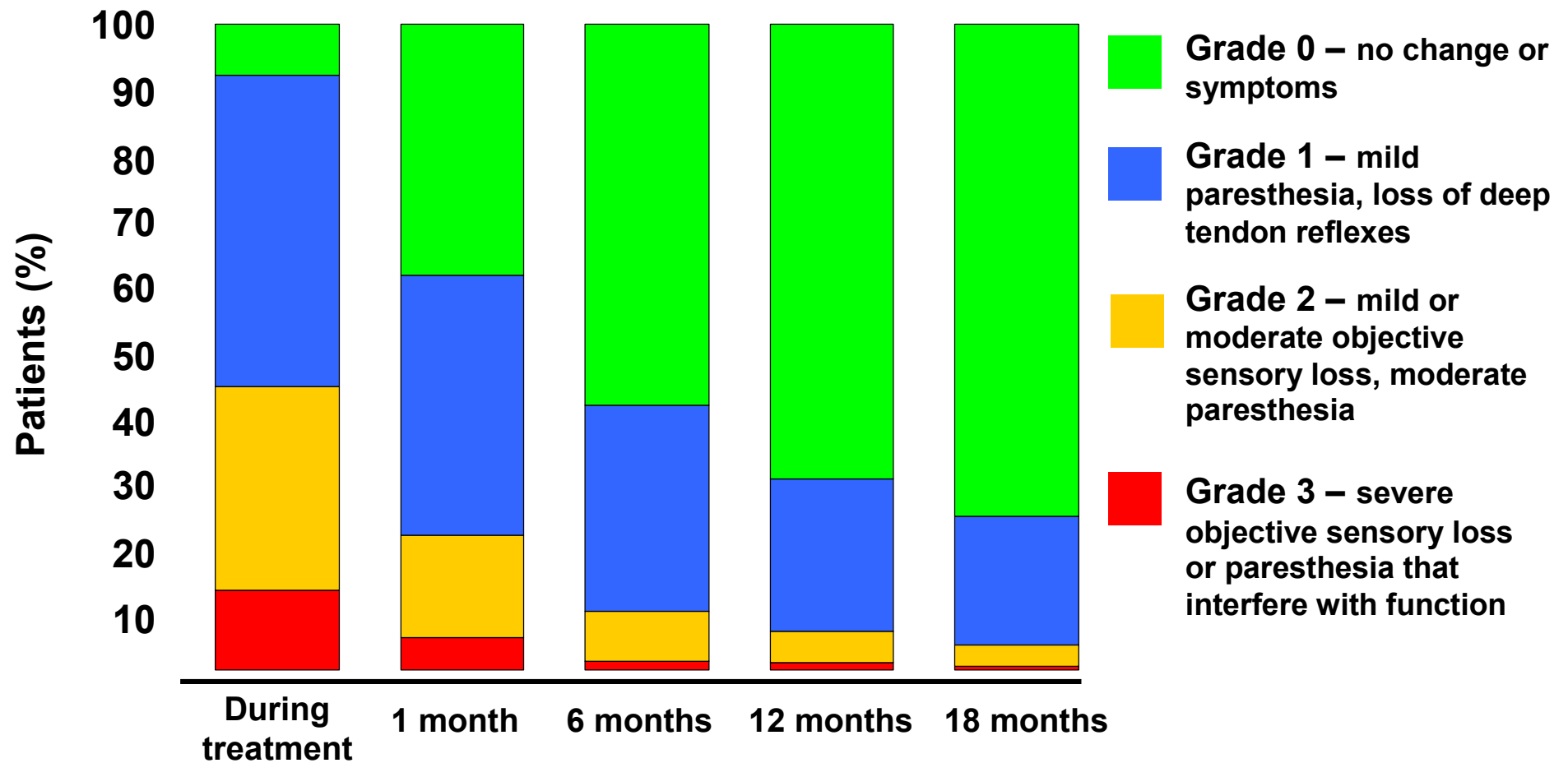
NCI-CTC $\geq 3$ (%)	FOLFOX 4	LV5FU2
Neutropenie	<b>41,0</b> (Gr. 4, 12,2)	4,7
Neutropenie mit Fieber o. Infektion	1,8	0,2
Diarrhoe	<b>10,8</b>	6,7
Stomatitis	2,7	2,2
Erbrechen	5,9	1,4
Allergie	3,0	0,2
Allopezie (Gr. 2)	5,0	5,0
Neuropathie (Gr. 3)	<b>12,4</b>	0,0
Mortalität (jeder Grund)	0,5	0,5

Zweittumoren	4,0	3,6
--------------	-----	-----



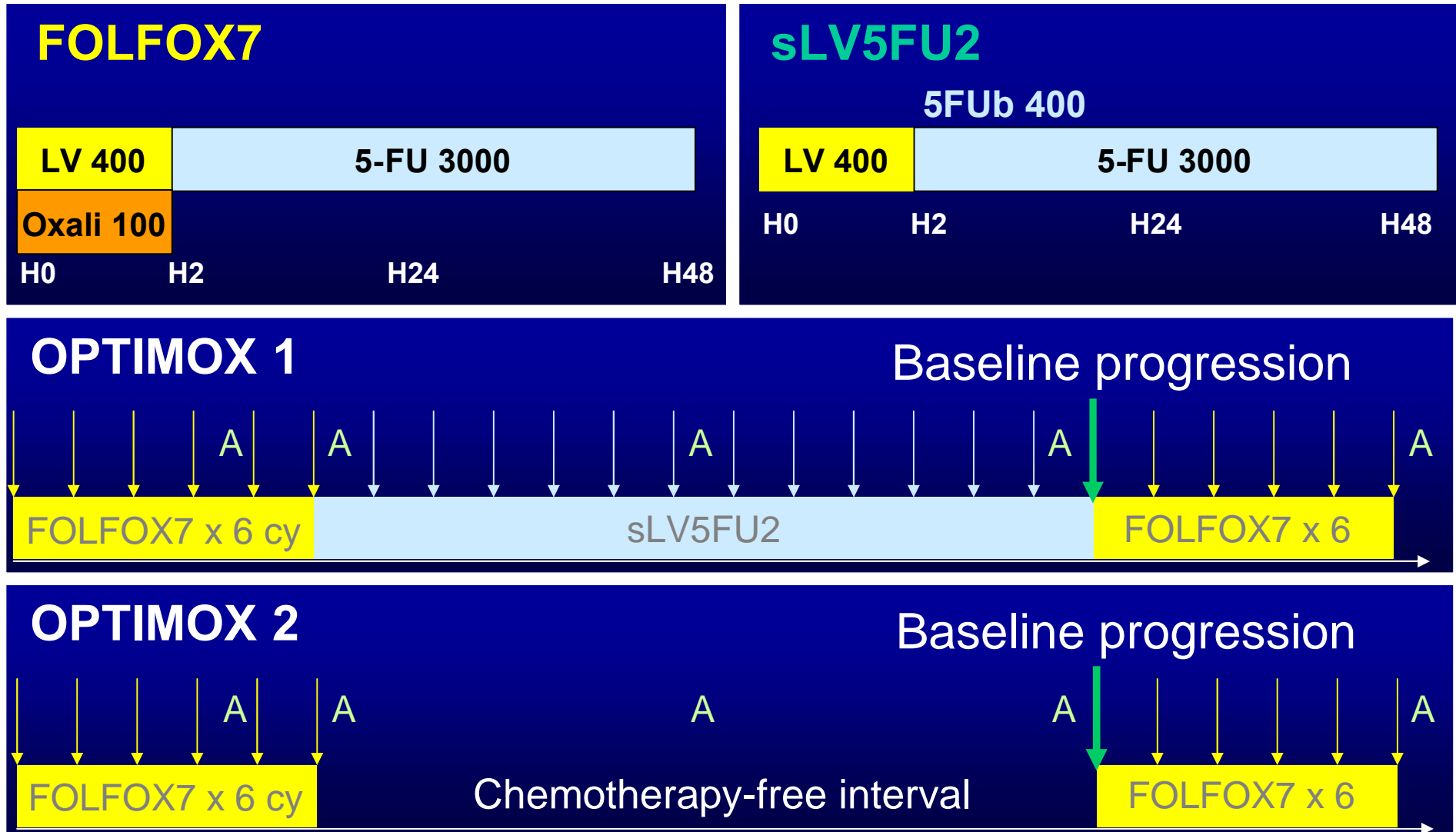


## Oxaliplatin-Neurotoxizität: MOSAIC-Studie





## Oxaliplatin-Dosismodifikation: OPTIMOX-Studien





## OPTIMOX-Studien: Neurotoxizität

■ During C1-C6

### Optimox 1

Grade	
1	69.9 %
2	17.2 %
3	0%

### Optimox 2

Grade	
1	71.7 %
2	17.3 %
3	0%

■ 2 months after  
FOLFOX

Grade	
1	9.7 %
2	32.2 %
3	3.2%

Grade	
1	4.4 %
2	19.1 %
3	4.4 %

■ After the first  
reintroduction

Grade	
1	21.7 %
2	30.4 %
3	8.7 %

Grade	
1	27.0 %
2	16.2 %
3	13.5 %

## *Nebenwirkungen einer Therapie mit Capecitabine*

- **Hand–Fuß–Syndrom (bei 5-FU: < 10 %, bei Capecitabine: 20-30 % )**
- **Durchfall**
- **Übelkeit / Erbrechen**
- **Fieber / Infektionen**
- **Entzündung der Mundschleimhaut**





Universitätsklinikum  
Hamburg-Eppendorf



Hubertus Wald Tumorzentrum  
Universitäres Cancer Center Hamburg

## Hand-Fuß-Syndrom – Grad 3





## Hand-Fuß-Syndrom: lindernde / vorbeugende Maßnahmen

- Keine starke mechanische Beanspruchung der Hände / Füße
- Pflege durch regelmäßiges Eincremen mit Fett-haltigen Cremes
- Vermeidung enger Kleidung / Schuhe, scharfer Reinigungsmittel, ätherischer Öle
- Starke Sonne & Hitze meiden
- Kühlung betroffener / gefährdeter Stellen; ggf. bBad in kaltem Wasser
- Wunde Hautstellen polstern
- Topische Steroide bei Capecitabine-induziertem HFS nicht im Nutzen erwiesen
- Vitamin B6 (Pyridoxin): Effekt noch nicht abschliessend erwiesen, keine Einschränkung der Effektivität von Capecitabine
- Celecoxib: Reduktion HFS II° 29% auf 3%, keine randomisierten Studien

Lin et al. 2002



Capecitabine pausieren =  
Behandlungstage auslassen!

**Normaler Behandlungszyklus:**



**Unterbrechungen:**

Tage nicht "nachholen", sondern auslassen. Im Zyklus bleiben!



**Wenn verlängerte Pause erfolgt ist:**

**Aufrechterhaltung der Abstände in den folgenden Zyklen:**





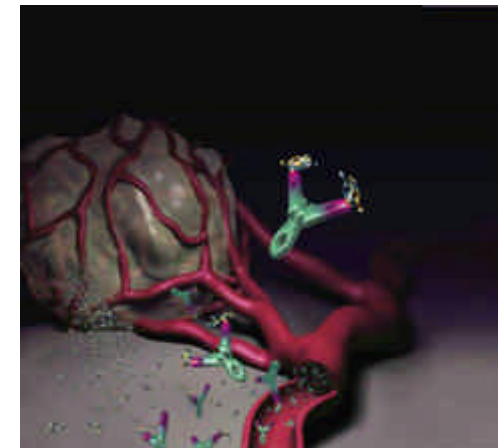
## ***Nebenwirkungsprofil von Bevacizumab (Avastin®)***

### Typische Nebenwirkungen (> 10% der Patienten):

- **Blutdruckerhöhung** (insbesondere bei bereits bestehender arterielle Hypertonie)
- **Blutungsneigung** und Wundheilungsstörungen.
- **Thrombosen oder Embolien** ( Bei Vorliegen weiterer Risikofaktoren Indikation zur prophylaktische Antikoagulation mit niedermolekularen Heparinen)
- **Albuminurie**
- **Übelkeit / Erbrechen.**

### Selten oder gelegentlich kommt es zu :

- **Allergische Reaktion bis zur Anaphylaxie**
- **Herzrhythmusstörungen; Koronarspasmen**
- **Unruhegefühl, Schwindel, Sprachstörungen, Müdigkeit, Fieber**
- **Konjunktivitis, Elektrolytverschiebung, Transaminasenanstieg**



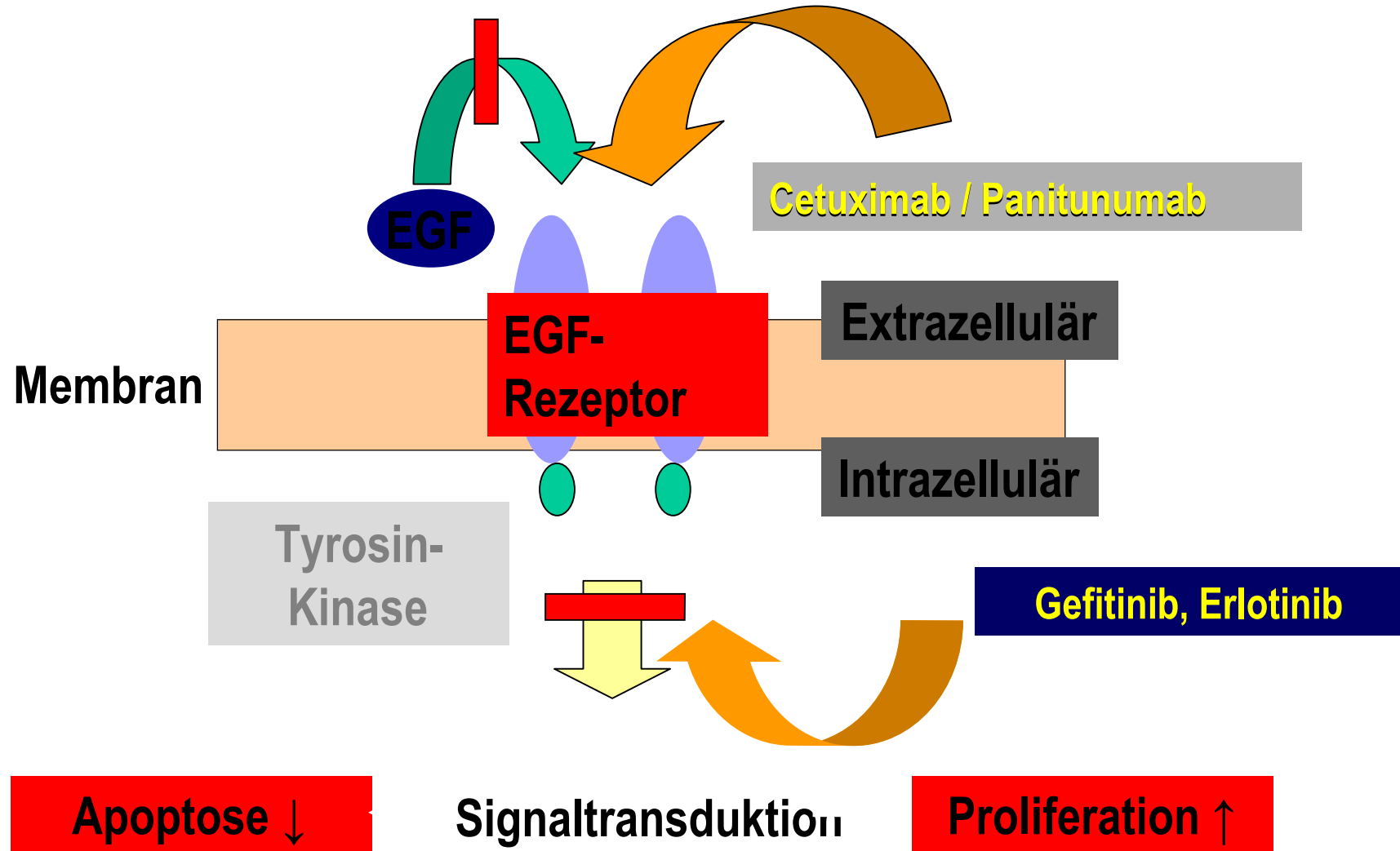




## ***Management Bevacizumab-induzierter Nebenwirkungen***

<b>Hypertonie</b>	<b>ACE-Hemmer, <math>\beta</math>-Blocker, Kalzium-Kanalblocker, Diuretika; Therapieabbruch bei Grad 4 – Hypertension</b>
<b>Thrombembolie</b>	<b>Aspirin-Prophylaxe bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren; Heparin nach venösem thrombembolischem Ereignis, nach arteriellem Ereignis: KI</b>
<b>Proteinurie</b>	<b>bei Eiweißausscheidung &gt; 2 g im U-Stix: Therapiepause bis wieder &lt; 2 g</b>

## Epidermal growth factor receptor (EGFr)<sup>44</sup>





Universitätsklinikum  
Hamburg-Eppendorf



Hubertus Wald Tumorzentrum  
Universitäres Cancer Center Hamburg

## *Nebenwirkungen Cetuximab: Akne-artiges Hautexanthem*





## ***Cetuximab-induzierte Hautreaktionen***

- **Hautreaktionen sind eine häufige Begleiterscheinung bei der Anwendung vieler EGFR-Hemmer**
- **Hautreaktionen werden bei ungefähr 80% der Patienten beobachtet**
  - **85% der Reaktionen sind leicht bis mittelschwer**
- **Hautreaktionen äußern sich typischerweise als akne-ähnlicher Ausschlag**
- **Nagelstörungen (z.B. Paronychie) werden seltener beobachtet**
- **Die Hautreaktionen sind generell behandelbar und sollten selten ein Grund für einen Therapieabbruch sein**



## ***Cetuximab-induzierte Hautreaktion: Charakteristik***

- **Der akne-ähnliche Ausschlag betrifft Gesicht, oberer Brust- oder Rückenbereich**
- **Paronychie (Nagelstörung) betrifft meistens die großen Zehen und Daumen**
- **Die Xerose ist ähnlich der, die bei atopischen Ekzemen beobachtet wird. An Fingern und Zehen können sich Fissuren entwickeln**
- **Die Mehrheit der Hautreaktionen entwickeln sich innerhalb der ersten 2 bis 3 Wochen der Therapie und verschwinden in der Regel nach Ende der Behandlung ohne Folgeerscheinungen**



## ***Cetuximab-induzierte Hautreaktion: zeitlicher Verlauf***

- **Der akne-ähnliche Ausschlag erscheint innerhalb der ersten paar Wochen der Behandlung, erreicht innerhalb der 2. bis 3. Woche sein Maximum bevor er sich, häufig ohne Behandlung, zurückbildet**
  - **Bei wiederholter Infusion verringert sich in den meisten Fällen die Intensität der Hautreaktionen**
- **Trockene Haut tritt üblicherweise ungefähr in der 6. Woche auf und kann in seltenen Fällen zu schweren Ekzemen führen**
- **Fissuren erscheinen üblicherweise ungefähr in der 7. Woche in Bereichen trockener Haut mit verdickter Epidermis. Diese sprechen generell gut auf die Therapie an**
- **Nagelveränderungen erscheinen nach mehrmonatiger Therapie**



## ***Korrelation der Inzidenz von Hautauschlag und Überleben nach Cetuximab-Therapie***

**Gepoolte Daten von Kolon-, Pankreas- und HNO – Tumorstudien  
med. ÜLZ (Mon.)**

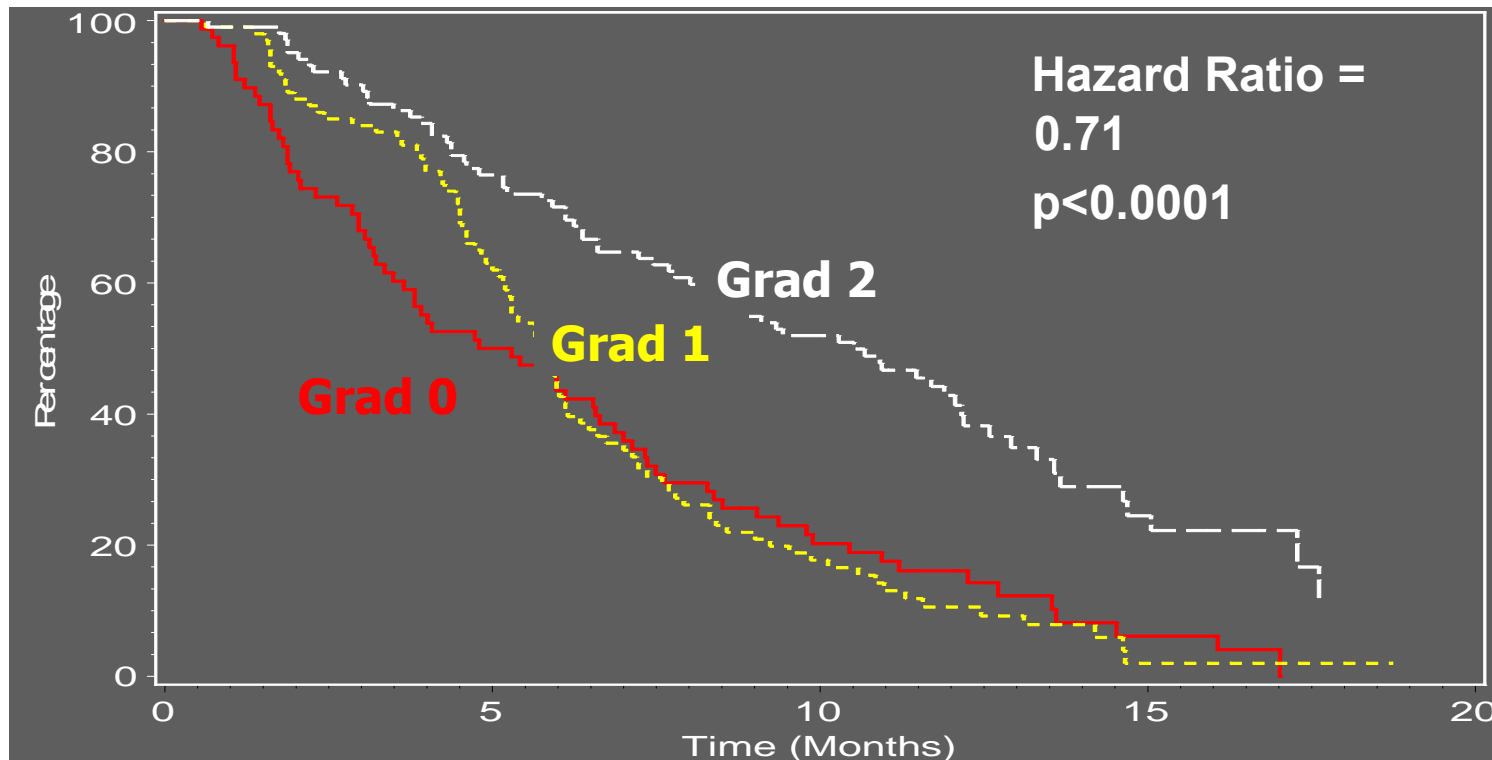
<b>Hauttoxizität</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
<b>KRK</b>	<b>4.1</b>	<b>6.2</b>	<b>10.5</b>	<b>14.9</b>
<b>KRK</b>	<b>1.4</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>10.0</b>
<b>HNO</b>	<b>2.2</b>	<b>5.5</b>	<b>7.0</b>	<b>14.5</b>
<b>Pankreas</b>	<b>2.3</b>	<b>5.7</b>	<b>8.0</b>	<b>13.9</b>

(alle signifikant)

- **Hauttoxizität als Prädiktor für Therapieerfolg**
  - **Dosiseskalation bei Patienten mit geringerer Hauttoxizität ?**
  - **Surrogatmarker Hauttoxizität für einen EGFR-Polymorphismus, der besser durch Cetuximab gehemmt wird ?**



## Korrelation von Hautauschlag und Überleben nach Erlotinib



	Grad 0 N= 79	Grad 1 N= 108	Grad $\geq 2$ N= 103
Mediane ÜLZ	5.29	5.75	10.51
1-Jahr Überlebensrate	16%	11%	43%





**Akne-ähnlicher  
Ausschlag**

**LEICHTER/  
MITTELSCHWERER  
AUSSCHLAG**

Clindamycin  
Erythromycin  
Benzoylperoxid  
Metronidazol  
Topische Retinoide  
können sparsam  
verwendet werden

**Juckreiz**

Antihistaminika  
Falls nötig:  
Trockene Haut  
behandeln

**Fissuren**

Topische  
Emollienta +  
Salicylicsäure  
hydrokolloide  
Verbände  
Steroid-Pflaster  
Falls nötig:  
Topische  
Antibiotika

**Paronychie**

Topische,  
antibiotische/  
antiseptische  
Cremes oder  
Badezusätze

**MITTELSCHWERER/SCHWERER AUSSCHLAG**  
Topische Behandlung wie vorher, evtl. topische  
Retinoide, plus systemische Behandlung mit  
2.Generation-Tetracycline (Doxycycline, Minocycline)  
Behandlung mind. 12 Wochen. Nebenwirkungen möglich

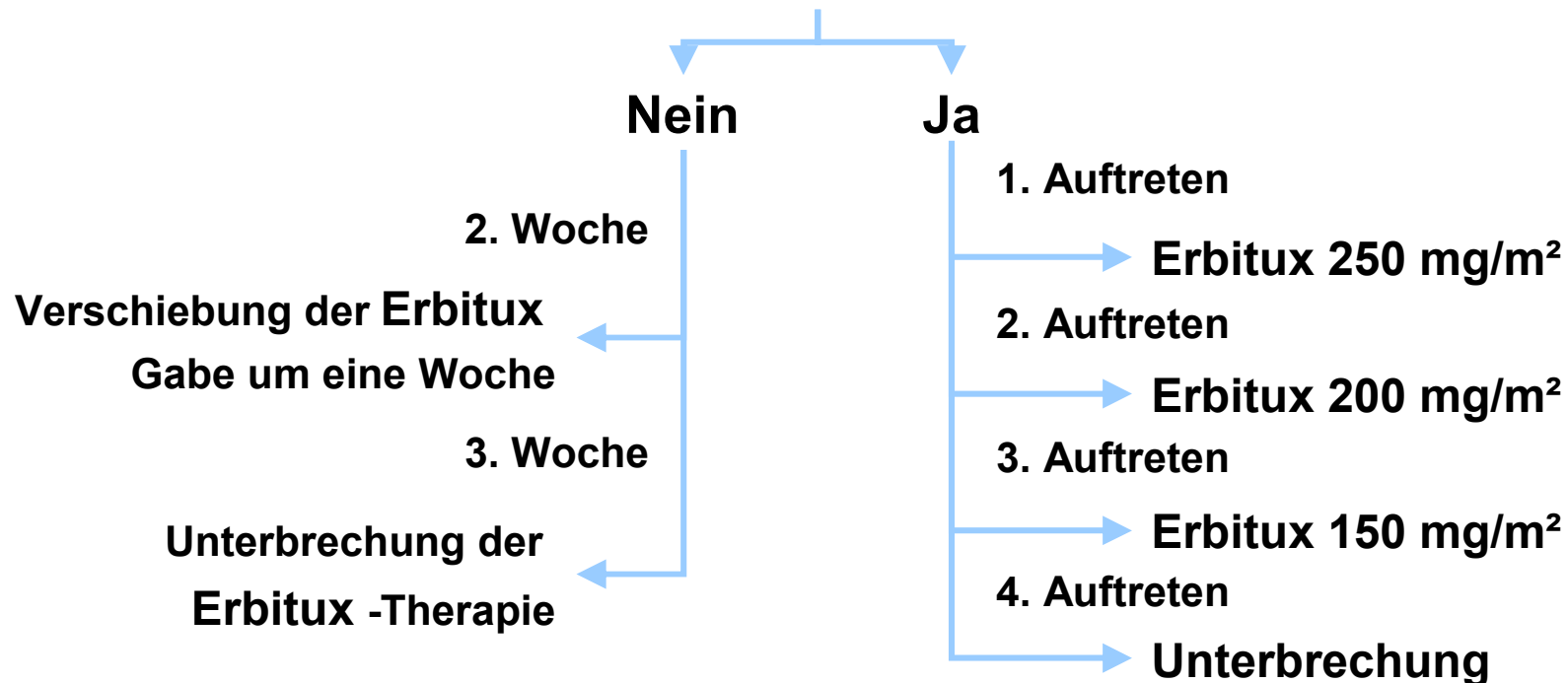


## Cetuximab-induzierte Hautreaktion: Dosismodifikation

### Hauttoxizität Grad 3

Verschiebung der Erbitux Gabe um eine Woche

Verbesserung auf Grad  $\leq 2$  ?





## ***Zusammenfassung: Supportivtherapie bei gastrointestinalen Tumoren***

- Bei gastrointestinalen Tumoren ist bei zusätzlicher Tumor-bedingter Symptomatik die adäquate antiemetische Prophylaxe vom 1. Therapietag an, von entscheidender Bedeutung.
- Mit zunehmendem Stellenwert neuer, zielgerichteter Substanzen rücken zusätzliche Toxizitäten in den Blickwinkel des Onkologen
- Neben den klassischen Nebenwirkungen, wie Hämatotoxizität, Nausea/Emesis, Mukositis, Diarrhoe und Neurotoxizität, sind wir zunehmend mit dermatologischen Symptomen konfrontiert: interdisziplinäre Supportivtherapie
- Randomisierte Studie zu medikamentöser Supportivtherapie bei diesen kutanen Nebenwirkungen stehen größten Teils noch aus.