

Nebenwirkungsprofil neuer onkologischer Therapien *Profil d'effets secondaires des nouveaux traitements oncologiques*

Hauttoxizität und Alopezie

Toxicité cutanée et alopécie

Andreas Trojan, Siegfried Borelli, Ulf Petrausch, Zürich

- **Onkologische Therapien folgen einer raschen Entwicklung, wodurch eine grosse Anzahl neuer Substanzen zur Verfügung steht, die es nicht nur hinsichtlich ihrer Einsatzmöglichkeiten, sondern auch hinsichtlich der zu erwartenden unerwünschten Wirkungen kennzulernen gilt.**
 - **Entsprechend der Natur vieler klassischer Chemotherapien in der Onkologie sind vor allem schnell teilende Gewebe durch unerwünschte Wirkungen betroffen.**
 - **In den letzten Jahren konnte aber auch das Immunsystem gegen maligne Zellen therapeutisch nutzbar gemacht werden. Hierbei entsteht ein neues Nebenwirkungsspektrum, das sich klar in der Entstehung und klinischen Präsentation von der klassischen Chemotherapie unterscheidet.**
- *Les traitements oncologiques sont en développement rapide, ce qui rend disponible un grand nombre de nouvelles substances, qui doivent être connues non seulement pour leurs possibilités thérapeutiques mais également du point de vue des effets indésirables à attendre.*
 - *Du fait de la nature des nombreuses chimiothérapies connues en oncologie, ce sont surtout les tissus à division rapide qui sont concernés par les effets indésirables.*
 - *Au cours des dernières années, le système immunitaire est également devenu utilisable en thérapeutique contre les cellules malignes. Il apparaît ainsi un nouveau spectre d'effets secondaires, qui ne se distingue pas nettement de la chimiothérapie classique pour la survenue et la présentation clinique.*

Alopezie

■ Alopezie ist die häufigste Nebenwirkung einer Chemotherapie, die bei ca. der Hälfte aller Therapien auftritt. Dabei kommt es häufiger zum anagen dystrophen Efluvium durch abrupten Abbruch des Haarfollikelzyklus infolge der toxischen Wirkung auf die schnell teilenden Keratinozyten in der epithelialen Matrix des Haarbulbus. Der Schweregrad der Alopezie ist abhängig von der Medikamentendosis, Halbwertszeit des Wirkstoffes und Dauer der gesamten Therapie. Ursächlich sind vor allem Alkylantien, Antrazykline, Tumor-Antibiotika und Topo-Isomerasehemmer [1]. Da sich die Stammzellen langsam teilen, sind sie meist nicht betroffen, und die Alopezie ist in der Regel reversibel. Ausnahmen können hochdosierte Therapien mit Endoxan und Busulfan in Kombination mit einer Ganzkörperbestrahlung zur Vorbereitung einer Knochenmarkstransplantation darstellen.

Als mögliche präventive Intervention kommt die Kühlung der Kopfhaut in Frage [2]. Im Rahmen einer Machbarkeitsstudie des Brust-Zentrums Zürich wurde die kontrollierte Kühlung der Kopfhaut mit einem Kühlkappen-System (Sysmex DigniCap®) während der Verabreichung der Zytostatika untersucht (**Abb. 1**).

Die Wirkweise beruht zum einen auf einer Verengung der Blutgefässe in der Kopfhaut und der damit verbundenen Verringerung der Menge von Medikamenten, die an die Haarwurzeln gelangt. Zudem wird die Aufnahme toxischer Wirkstoffe in die Haarzellen durch die niedrigen Temperaturen vermindert. In einer Zwischenanalyse wiesen Patientinnen kaum relevante oder nur transiente Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Kältegefühl, Schweregefühl des Kopfes, Nackenschmerzen und Hautrötung auf. Gemäss verfügbaren Studien ist die Befürchtung, dass häufiger Kopfhautmetastasen durch eine Kopfhaut-Kühlbehandlung auftreten, nicht berechtigt, da innerhalb der angegebenen Beobachtungszeiträume Metastasen nicht häufiger als bei Chemotherapie ohne solche Kopfhautkühlung auftraten [3]. Abhängig von der Zusammensetzung der Chemotherapie konnten die Kopfhaare bei mehr als der Hälfte der Patientinnen erfolgreich und kosmetisch ansprechend erhalten werden.

Haut- und Schleimhauttoxizität

Zytostatika: Besonders Antimetaboliten (5-FU, MTX, Pemetrexed) und Tumorantibiotika (DOX, IDA,

Abb. 1: Machbarkeitsstudie zur Kühlung der Kopfhaut mit Kühlkappen-System

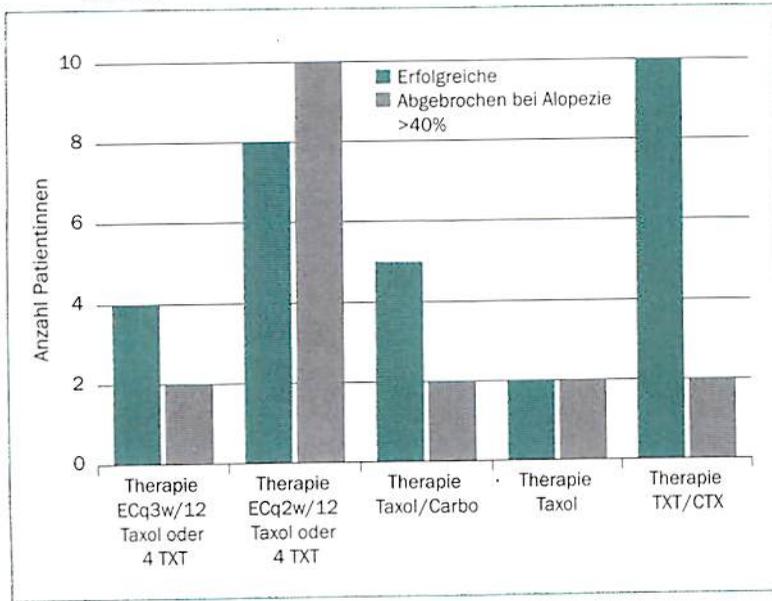


Abb. 2: Unterschiedlicher Wirkmechanismus von anti-CTLA4 und anti-PD-1/PD-1 Antikörpern

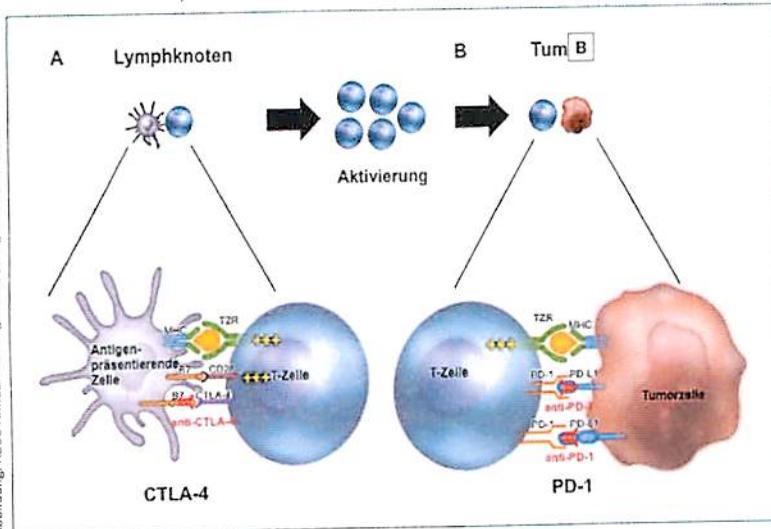


Abbildung: ASCO Annual Meeting 2013, (Margaret K. Callahan)

In **A** ist die Aktivierung (Priming) der T-Zelle im Lymphknoten über den T-Zell-Rezeptor (TZR) dargestellt. Dieser erkennt seine Zielstruktur auf der Antigen-präsentierenden Zelle. Hierbei handelt es sich bei Tumoren um Tumorantigene; aber auch in gesundem Gewebe können Antigene von nicht-malignen Zellen erkannt werden, wie zum Beispiel der Haut oder des Darms. Die T-Zelle erhält ein positives Feedback durch den CD28 Rezeptor, wodurch die T-Zell Aktivierung verstärkt wird. Durch den blockierenden anti-CTLA4 Antikörper wird der negative Feedback Mechanismus blockiert. Dies führt zu einer ungebremsten Aktivierung. So kann sich neben eine Anti-Tumorantwort auch eine Autoimmunantwort aufbauen. Diese aktivierten T-Zellen können dann in den Tumor wandern, oder eben in gesunde Gewebe. In **B** wird die Effektorphase der T-Zellen im Tumor gezeigt. Die T-Zellen erkennen die Tumorzelle durch den TZR. Dies signalisiert den CD8+ T-Zellen, die Tumorzelle abzutöten. Die Tumorzellen können die Lyse verhindern, indem sie PD-1L oder PD-2L exprimieren. Wenn PD-1 die Liganden PD-1L oder PD-2L erkennt, wird die CD8+ T-Zelle gehemmt. Dies kann durch blockierende Antikörper verhindert werden. Diese Blockade kann aber auch eine Autoimmunantwort in der Haut oder dem Darm verstärken.

EPR, BLE) aber auch Taxane verursachen dosisabhängig eine Stomatitis. Meist heilt diese spontan ab, wobei eine Aplasie jedoch zu komplizierenden Infektionen führen kann. Zusätzliche Risikofaktoren sind Parodontose, Karies, schlechter Ernährungszustand und eine Xerostomie als Folge einer Radiotherapie. Andere schleimhauttoxische Substanzen können zu Zystitis (Cyclophosphamid, Ifosfamid, seltener Etopophos) oder Enteritis (5-FU, Capecitabine, Irinotecan, Methotrexat, Raltitrexet, seltener Epiphyllotoxin, Cytosin-Arabinosid und Cisplatin) führen. Substanzen wie das Antifolat Pemetrexed (Alimta®), das in Mono- oder Kombinationstherapien angewendet wird, erzeugen mukokutane Nebenwirkungen (Exantheme 30%, Mukositis und Diarrhö 5%) [4]. Auch wenn die kutanen Nebenwirkungen häufig unspezifisch als «Skin-rash» berichtet werden, lassen sich doch spezifische Befunde und Diagnosen beobachten. So kommt es zu Alopezien, Urticaria-Vasculitis, akuter generalisierter exanthematischer Pustulose, toxischer epidermaler Nekrolyse, radiation recall Dermatitis und Pityriasis lichenoides. Die Hautveränderungen treten meist kurz nach Therapiebeginn auf [5].

EGFR-Inhibitoren: EGFR-Inhibitoren wie Erlotinib, Gefitinib, Cetuximab oder Panitumumab werden seit einigen Jahren erfolgreich bei einer Reihe solider Tumoren eingesetzt. Charakteristische papulo-pustulöse Exantheme, Paronychien, Xerodermie, Juckreiz und Alopezie treten bei 50–100% der Patienten auf [6,7]. Auch die Kombination von Lapatinib (Tyverb®; pan-HER TKI) und Capecitabine (Antifolat) führt regelmässig zu milden und bisweilen schweren Veränderungen an Haut und Schleimhäuten. Dies beinhaltet Rash (47%), Juckreiz, Paronychie und Stomatitis, aber auch Pusteln, Hand-Fuss Syndrom (54%), Blasenbildung sowie Diarrhö (Grad 3–4, bis 20%) und interstitielle Pneumonitis, und bedarf eines proaktiven Managements sowie eines dermatologischen Konsils mit Abklärung hinsichtlich einer Medikamentenallergie [8].

CDK4/6-Inhibitoren: Eine weitere erfolgversprechende Substanzklasse stellen die CDK4/6- (cyclin-dependent kinase) Inhibitoren dar, die bei Brustkrebs in Kombination mit Antihormonen wie Aromatase-Hemmern eingesetzt werden und auch bei einer Unterform von Liposarkomen zur Anwendung kommen [9]. Aus der ersten Generation dieser Inhibitoren ist Flavopiridol die am besten studierte Substanz. Die Toxizitäten entsprechen denen klassischer Zytostatika mit Entzündung an der Infusionsstelle, Gastrointestinalen Nebenwirkungen und schwerer Neutropenie.

Ein neuer Inhibitor in klinischer Untersuchung ist z.B. Palbociclib, welcher seit Februar 2015 die FDA-Zulassung als Erstlinien-Therapie beim fortgeschrittenen, postmenopausalen ER+/Her2-negativen Brustkrebs in Kombination mit Letrozol hat. Die Nebenwirkungen waren mild bis gemässigt, wobei die Myelosuppression häufiger Dosis-limitierend war.

m-TOR-Inhibitor: Ebenfalls bei Brustkrebspatientinnen wurde z.B. im Rahmen der Bolero 2 Studie der

Einsatz des mTOR-Inhibitors Everolimus zusammen mit Letrozol (Aromatase-Inhibitor) untersucht [10]. Durch die Bildung eines Komplexes mit dem Protein mTOR («mammalian Target of Rapamycin»), wird dieses inaktiviert. mTOR ist Teil der beiden Proteinkomplexe mTORC1 und mTORC2, die über verschiedene Signal-Transduktionswege unter anderem die Transkription und Translation diverser Proteine und damit die Proliferation Tumorzellen, aber auch von T-Lymphozyten, vorantreiben. Durch die Inhibition von mTOR werden somit sowohl die Aktivierung als auch das Voranschreiten der T-Zellen von der G1-Phase in die S-Phase des Zellzyklus verhindert. Das progressionsfreie Überleben der Patientinnen als der primäre Endpunkt zeigten einen klaren Vorteil für die Kombination beider Substanzen gegenüber der Monotherapie mit Letrozol. Allerdings ergab sich ein Spektrum ernst zu nehmender Nebenwirkungen. In der BOLERO-Studie mussten häufig Stomatitis (56%) Diarrhö (30%) Rash (36%) sowie nicht infektiöse Pneumonitis (12%) behandelt werden, und haben mitunter zum Therapieabbruch geführt. Patientinnen müssen daher auf die Mundpflege achten und prophylaktisch eine Mundspüllösung anwenden sowie Atembeschwerden umgehend melden.

Immuntherapie – Checkpoint-Inhibitoren: Mit verlängertem Gesamtüberleben beim metastasierten Melanom durch die Behandlung mit dem Immuncheckpoint-Inhibitor Ipilimumab (anti-CTLA4, Yervoy®) erfolgte 2010 der Startschuss für die Substanzklasse der Checkpoint-Inhibitoren, d.h. Antikörpern, die die Checkpoints CTLA-4, PD-1 und PD-1L blockieren (Abb. 2).

Checkpoint-Inhibitoren werden bislang bei verschiedenen Tumoren wie Bronchialkarzinomen [11], Nierenzellkarzinomen [12], Melanomen [13], Kopf-Halstumoren [14] und Blasenkarzinomen [15] einge-

setzt. Die initiale Entwicklung war allerdings stark durch die neuen Nebenwirkungen der Checkpoint-Inhibitoren beeinflusst und hätte fast deren Erfolgsgeschichte verhindert. Bei ca. 5–15% der Patienten kam es zu schweren Nebenwirkungen, die durch eine Aktivierung des Immunsystems gegen gesunde Gewebe zu erklären sind. Somit entsteht eine iatrogen induzierte Autoimmunität, wobei hiervon besonders die Haut und der Gastro-Intestinal-Trakt betroffen sind. Beide Organsysteme zeichnen sich auch unter physiologischen Bedingungen dadurch aus, dass es ein intensives Wechselspiel zwischen Immunsystem und Organsystem gibt. Um keine Autoimmunität entstehen zu lassen, sind die Checkpoints unter physiologischen Bedingungen von grosser Wichtigkeit. So erstaunt es nicht, dass die Blockade der Checkpoints gerade hier zu Nebenwirkungen führt.

Immunologische Veränderungen der Haut bei Patienten mit Checkpoint-Inhibitoren [16] umfassen Pruritus bei bis zu 30%, morbilliforme Exantheme (10–50%) und Vitiligo-artige Depigmentierungen. Mildere Exantheme können mit lokalen Hautpflege-massnahmen und lokalen Steroiden behandelt werden. Kommt es aber zu grossflächigen makulo-papulösen Exanthenen und eventuell Blasenbildung, insbesondere an den Schleimhäuten, müssen die Checkpoint-Inhibitoren sofort gestoppt und eine systemische Therapie mit Steroiden begonnen werden. Bei schweren muko-kutanen Nebenwirkungen dürfen Checkpoint-Inhibitoren nicht wiedereingesetzt werden. Die Dosisreduktion ist keine Massnahme, um die Verträglichkeit zu verbessern, da bei der Substanzklasse der Checkpoint-Inhibitoren keine klare Dosiswirkungsbeziehung vorliegt. Dieses gilt insbesondere bei einem bereits durch Checkpoint-Inhibitoren aktivierten Immunsystem. Aus diesem Grund muss bei schweren Nebenwirkungen der Checkpoint-Inhibitor pausiert werden, bis es zum Abklingen der

Tab. 1: Neue systemische Therapien beim metastasierten Melanom

Medikament	Wirkung	Dosierung	Einnahme	Nebenwirkungen
Ipilimumab	CTLA-4-AK	3 mg/kg KG i.v.	Induktion, insgesamt 4 Gaben q3w	Autoimmunvermittelte Enterokolitis, Thyreoiditis, Hypophysitis, Neuritis, Dermatitis
Lambrolizumab Nivolumab	PD-1- Antikörper	10 mg/kg KG i.v.	q2w	Pyrexie, Rash, Dyspnoe, Fatigue, Asthenie, Diarrhö, Nausea, autoimmune Phänomene
Imatinib Nilotinib	c-KIT	100 mg 150 mg	täglich	Ödeme, Fatigue, Diarrhö, Asthenie, Nausea, Neutropenie, Leberenzymerrhöhung
Vemurafenib	BRAF- Inhibitor	960 mg 1-0-1 p.o.	täglich	Epitheliale Hauttumore, Hyperkeratose, Rash, Fototoxizität, Arthralgien, Pyrexie, Cephalgie, Nausea, Fatigue
Dabrafenib	BRAF- Inhibitor	150 mg 1-0-1 p.o.	täglich	Rash, Arthralgie, Pyrexie, Cephalgie, Nausea, Fatigue
Trametinib	MEK-Inhibitor	2 mg 1-0-0 p.o.	täglich	Rash, Diarrhö, Ödeme, akneiforme Derma- titis, Retinopathie, Kardiopathie, Fatigue
cMEK162	MEK-Inhibitor	45 mg 1-0-1 p.o.	täglich	Rash, Diarrhö, Ödeme, akneiforme Dermatitis, Retinopathie, Kardiopathie, CK- Erhöhung, Transaminasenerhöhung, Fatigue

Nebenwirkungen gekommen ist. Danach muss ein Wiederbeginn sorgfältig abgewogen werden. Seltene Hautveränderungen umfassen Prurigo nodularis, lichenoides Exantheme, papulo-pustulöse Eruptionen, Ulcera, Photosensitivität und radiation recall [17].

Beim Melanom wurde der Einsatz von sogenannten zielgerichteten «targeted» Therapeutika rasant vorangetrieben, so dass nebst Checkpoint-Inhibitoren inzwischen auch Kombinations-Therapien erprobt werden [18]. Ein Überblick über die systemischen Therapien, Wirkung und Nebenwirkungen, inklusive denjenigen an Haut und Schleimhäuten, vermittelt **Tabelle 1**. Die kutanen Nebenwirkungen können neben dem sogenannten Rash auch inflammatorische Dermatosen, Keratosen sowie benigne und maligne Plattenepithel-Neoplasien umfassen.

Abschliessend lässt sich sagen, dass im Zweifel beim Auftreten einer muko-kutanen Toxizität durch Checkpoint-Inhibitoren die nächste Dosis ausgelassen werden sollte. Der klinische Verlauf entscheidet dann, welche Massnahmen eingeleitet werden müssen. Bei Unklarheiten sollte rasch mit dem behandelnden Onkologen Kontakt aufgenommen werden. Hier könnte künftig eine zeitnahe Erfassung von Symptomen mittels elektronischer und patientenbezogener Systeme (APPs) sinnvoll eingesetzt werden [19].

Literatur:

1. Chon SY, et al.: Chemotherapy-induced alopecia. *J Am Acad Dermatol.* 2012; 67: e37-47.
2. Young A, et al.: The use of scalp cooling for chemotherapy-induced hair loss. *Br J Nurs.* 2016; 25: S22.
3. van den Hurk CJ, et al.: Scalp cooling for hair preservation and associated characteristics in 1411 chemotherapy patients – results of the Dutch Scalp Cooling Registry. *Acta Oncol.* 2012; 51(4): 497-504.
4. Trojan A, et al.: Adverse chemotherapy effects on skin and mucous membranes. Review. *Praxis (Bern 1994).* 2002; 91(24): 1078-87.
5. Piérard-Franchimont C, et al.: Revisiting cutaneous adverse reactions to pemetrexed. *Oncol Lett.* 2011; 2: 769-772.
6. Gerber PA, et al.: Therapie mit Inhibitoren des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors. *Spektrum kutaner Nebenwirkungen Hautarzt.* 2010; 61: 654-61.
7. Macdonald JB, et al.: Cutaneous adverse effects of targeted therapies: Part I: Inhibitors of the cellular membrane. *J Am Acad Dermatol.* 2015; 72: 203-18.
8. Bachelot T, et al.: Lapatinib plus capecitabine in patients with previously untreated brain metastases from HER2-positive metastatic breast cancer (LANDSCAPE): a single-group phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2013; 14(1): 64-71.
9. Finn RS, et al.: Targeting the cyclin-dependent kinases (CDK) 4/6 in estrogen receptor-positive breast cancers. *Breast Cancer Res.* 2016; 18: 17.
10. Piccart M, et al.: Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2. *Ann Oncol.* 2014; 25(12): 2357-62.
11. Herzberg B, et al.: Immune Checkpoint Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer. *Oncologist.* 2016.
12. Carlo MI, et al.: Checkpoint inhibitors and other novel immunotherapies for advanced renal cell carcinoma. *Nat Rev Urol.* 2016; 13(7): 420-31.
13. Redman JM, et al.: Advances in immunotherapy for melanoma. *BMC Med.* 2016; 14: 20.
14. Fueereder T.: Immunotherapy for head and neck squamous cell carcinoma. *Memo.* 2016; 9: 66-69.
15. Zhou TC, et al.: Review of the PD-1/PD-L1 checkpoint in bladder cancer: From mediator of immune escape to target for treatment. *Urol Oncol.* 2016
16. de Golian E, et al.: Cutaneous Complications of Targeted Melanoma Therapy. *Curr Treat Options Oncol.* 2016; 17: 57.
17. Macdonald JB, et al.: Cutaneous adverse effects of targeted therapies: Part II: Inhibitors of intracellular molecular signaling pathways. *J Am Acad Dermatol.* 2015; 72: 221-36.
18. Trojan A, et al.: Fortschritte beim metastasierten malignen Melanom. *Dermatologie Praxis* 2014; Vol. 24, Nr. 3.
19. Egbring M, et al.: A Mobile App to Stabilize Daily Functional Activity of Breast Cancer Patients in Collaboration With the Physician: A Randomized Controlled Clinical Trial. *J Med Internet Res.* 2016; 18(9).



Prof. Dr. med. Andreas Trojan
 Swiss Tumor Institute
 Brust-Zentrum Zürich
 OnkoZentrum Zürich
 Klinik im Park
 Seestrasse 259
 8038 Zürich
 andreas.trojan@ozh.ch



Dr. med Siegfried Borelli
 Dermatologisches Ambulatorium
 Stadtspital Triemli
 Herman-Greulich-Strasse 70
 8004 Zürich
 siegfried.borelli@triemli.stzh.ch



PD Dr. med. Ulf Petrusch
 Swiss Tumor Immunology Institute
 OnkoZentrum Zürich
 Klinik im Park
 Seestrasse 259
 8038 Zürich
 ulf.petrusch@ozh.ch