



- ▶ Die **kutanen Nebenwirkungen von „Targeted Therapies“** unterscheiden sich je nach Art des inhibierten Rezeptors/der inhibierten Kinase und sind relativ gut vorhersagbar.
- ▶ Eine **Kombinationsblockade** mehrerer Kinasen in verschiedenen Signalwegen führt zur Addition bzw. innerhalb desselben Signalwegs oft zu einer Milderung der kutanen Nebenwirkungen.
- ▶ Das **Hautnebenwirkungsprofil der Immuntherapeutika** ist heterogen und weniger vorhersehbar.

## Herausforderung und Chance

# Kutane Nebenwirkungen onkologischer Therapien

Seit einigen Jahren stehen behandelnde Ärzte sowie Patienten im Bereich der Onkologie einem Paradigmenwechsel gegenüber: Die klassische zytotoxische Chemotherapie hat zwar nicht ausgedient, jedoch werden zunehmend Substanzen aus der Klasse der so genannten zielgerichteten Therapien (Targeted Therapies) sowie andererseits aus der Klasse der Immuntherapeutika im Rahmen von klinischen Studien sowie nach Zulassung in der medizinischen Routine angewandt. Durch die Behandlung des metastasierten Melanoms beschäftigen einige dieser Therapeutika (wie BRAF- oder MEK-Inhibitoren sowie Anti-CTLA-4- und PD-1-Antikörper) sowie deren Nebenwirkungsprofile auch die Dermatologen. Dieselben Therapeutika sowie eine Vielzahl anderer neuartiger onkologischer Substanzen kommen jedoch im gesamten Bereich der Onkologie zum Einsatz. Einige dieser Therapien sind bereits für gewisse Tumorentitäten zugelassen, während andere sich noch in Entwicklung im Rahmen klinischer Studien befinden. Das Nebenwirkungsprofil dieser neuen onkologischen Therapeutika unterscheidet sich signifikant von dem herkömmlicher zytotoxischer Chemotherapien. Kutane Nebenwirkungen sind vor allem bei Targeted Therapies sehr häufig zu beobachten, aber auch Immuntherapeutika können zu (oft außergewöhnlichen) Hautnebenwirkungen führen. Studien haben gezeigt, dass sowohl Schweregradeinschätzung als auch Therapie von Hautnebenwirkungen zwischen den behandelnden

Berufsgruppen (Dermatologen vs. Onkologen) variiert, sodass eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit vonnöten ist, um eine optimale Diagnose und Behandlung zu gewährleisten. Neben den bisherigen Bereichen werden somit in Zukunft auch zunehmend kutane Nebenwirkungen onkologischer Therapeutika ein essenzieller Bestandteil des Tätigkeitsbereichs des Dermatologen werden. Dieser Artikel bietet einen Überblick kutaner Nebenwirkungen unter neuartigen onkologischen Therapien.

### Targeted Therapies

Targeted Therapies greifen an definierten molekularen Zielstrukturen im Tumor an. Einige dieser „targets“ finden sich nicht nur im Tumor, sondern auch in anderen Organen, unter anderem in der Haut. Die Hautnebenwirkungen dieser zielgerichteten Therapien reflektieren somit oft einen „on-target effect“ als Widerspiegelung des blockierten Signalwegs in der Haut. Zum Beispiel werden EGFR, RAF und c-KIT nicht nur im Tumor, sondern auch in der Haut exprimiert, sodass eine Blockade zu Nebenwirkungen führt, die allesamt „on-target effects“ (Substanzklasseneffekte) darstellen. Bei neueren Therapien wie den PI3K-Inhibitoren ist der Mechanismus der kutanen Nebenwirkungen noch gänzlich ungeklärt. Je nach blockierter Tyrosinkinase in unterschiedlichen Signalwegen (RAS-RAF-MEK-ERK-Signalweg, PI3K-Akt-mTOR-Signalweg) entstehen unterschiedliche kutane Nebenwirkungen wie akne-



**Dr. Katja Schindler**  
Abteilung für Allgemeine Dermatologie  
Universitätsklinik für Dermatologie  
Medizinische Universität Wien

artige oder makulopapulöse Exantheme. Werden zusätzliche Kinasen wie VEGF oder c-KIT durch spezielle Multikinaseinhibitoren gehemmt, kann es zur Addition der für die entsprechenden Kinasen typischen kutanen Nebenwirkungen kommen; andererseits führt z. B. eine Kombinationsblockade unterschiedlicher Kinasen im selben Signalweg (gleichzeitige Blockade von BRAF + MEK oder PI3K + mTOR) oft zu einer Milderung von Hautnebenwirkungen hinsichtlich Inzidenz und Schweregradeausprägung.

**EGFR-Inhibitoren:** EGFR wird in zahlreichen soliden Tumoren exprimiert und kann durch Tyrosinkinase-Inhibitoren oder monoklonale Antikörper gehemmt werden. Eine Reihe von EGFR-Inhibitoren ist bereits zugelassen (**Tab.**). Die häufigsten kutanen Nebenwirkungen unter EGFR-Inhibitoren sind papulopustulöse, folliculäre Eruptionen im Bereich talgdrüsenreicher Hautregionen wie Gesicht und Brustbereich, oft als „acneiform rash“ bezeichnet. Die entzündlichen akneartigen Eruptionen (jedoch ohne Komedonen!) treten zu Beginn der Therapie auf und sind normalerweise steril. Er-

wähnenswert hierbei ist, dass der Schweregrad dieser Exantheme mit dem Ansprechen auf die Tumorthherapie vergesellschaftet ist. Therapie der Wahl bei „akneiformem Rash“ sind orale Tetracykline, wobei hier auch eine prophylaktische Gabe zu Beginn der EGFR-Blocker-Therapie für die ersten 8 Wochen sinnvoll ist. Weiters kann eine Lokaltherapie mit niedrigpotentem Steroid und/oder Antibiotikum (Erythromycin) verordnet werden. Eine prophylaktische rückfettende und feuchtigkeitsspendende Basispflege sowie Sonnenschutz sind anzustreben, da es im weiteren Therapieverlauf zu generalisierter Seborrhoe und Xerosis kommt. Weiters treten Haarveränderungen (Alopezie, Veränderung der Haarstruktur) sowie Entzündungen des Nagelfalzes und Paronychien auf. Hinsichtlich der häufig sehr schmerzhaften Paronychien gibt es keine einheitliche Therapieempfehlung; von antibiotika-, steroid- und iodhaltigen Externa über Kryotherapie und chemische Kauterisierung

bis hin zur Nagelextraktion kommen hier diverse Maßnahmen zum Einsatz.

**BRAF-Inhibitoren:** BRAF-Inhibitoren sind derzeit zur Therapie des metastasierten Melanoms zugelassen und befinden sich für eine Reihe anderer Indikationen (z. B. Schilddrüsenkarzinom, Haarzelleukämie, Kolorektalkarzinom) in klinischer Erprobung. Sie verursachen eine Vielzahl kutaner Nebenwirkungen, wobei sich die Inzidenzen bei unterschiedlichen Präparaten (Vemurafenib vs. Dabrafenib) unterscheiden. Am häufigsten treten Keratosis-pilaris-artige folliculäre Hyperkeratosen auf, eine prophylaktische Pflege mit ureahaltigen Externa ist daher anzuraten. Weiters müssen Patienten auf die stark erhöhte Sonnenempfindlichkeit (im UVA-Spektrum) hingewiesen und eine entsprechende Fotoprotektion empfohlen werden. Zudem kommt es zu Hand-Fuß-Syndromen im Sinne von teils schmerzhaften palmoplantaren Hyperkeratosen an belastungsbeanspruchten Arealen. Vor Therapiebeginn soll zur Mi-

nimierung dieser Hand-Fuß-Syndrome eine möglichst vollständige Hornhautentfernung durch eine medizinische Fußpflege erfolgen. Auf weiches Schuhwerk sowie weiterführende keratolytische Pflege ist zu achten. Ebenfalls zu beobachten sind diffuse Alopezie und Veränderungen der Haarstruktur. Bei einigen Patienten können makulopapulöse Exantheme vor allem zu Beginn der Therapie auftreten, welche manchmal eine (vorübergehende) Therapieunterbrechung notwendig machen. Besondere Aufmerksamkeit ist dem Auftreten von epidermalen Hauttumoren (Verrucae, Keratoakanthome, Plattenepithelkarzinome) zu zollen. Weiters können melanozytäre Naevi unter Therapie mit BRAF-Inhibitoren hyperpigmentieren bzw. neu auftreten und dermatoskopische sowie histologische Veränderungen aufweisen. Aufgrund des beobachteten Auftretens von (Zweit-)Melanomen unter Therapie mit Vemurafenib sowie der oben genannten hohen Inzidenz von epidermalen Hauttumoren sollten Pa-

Tab.: Onkologische Therapeutika und deren Hautnebenwirkungsprofil im Überblick

Substanzklasse	Zugelassene Medikamente	Inhibitionsprofil	Hautnebenwirkungen	
<b>EGFR-I</b>	Erlotinib (Tarceva®) Lapatinib (Tykerb®) Gefitinib (Iressa®) Cetuximab (Erbix®) Panitumumab (Vectibix®)	EGFR EGFR + HER-2 EGFR + HER-2 EGFR EGFR	„acneiform rash“, Xerosis, Paronychie, Haarveränderungen, Alopezie, faciale Hypertrichose, Trichomegalie	
<b>BRAF-I</b>	Vemurafenib (Zelboraf®) Dabrafenib (Tafinlar®)	BRAF	Keratosis pilaris, Fotosensitivität, Hand-Fuß-Syndrom, makulopapulöses Exanthem, epidermale Hauttumoren, Haarveränderungen, Alopezie, Veränderung bestehender und Auftreten neuer Naevi, Melanome, <b>DRESS-Syndrom</b>	
<b>MEK-I</b>	Trametinib (Mekinist®)	MEK	„acneiform rash“, Xerosis, Paronychie, Haarveränderungen, Alopezie	
<b>Multikinase-I</b>	Sorafenib (Nexavar®)	VEGFR, PDGFR, RAF	Hand-Fuß-Syndrom, makulopapulöse Exantheme, Mukositis, subunguale Blutungen	Keratosis pilaris, Haarveränderungen, Alopezie, eruptive Naevi, epidermale Hauttumoren
	Sunitinib (Sutent®)	VEGFR, PDGFR, c-KIT		Haardepigmentierung (Kopfhaar, Wimpern, Augenbrauen, Bart), faciales Ödem
<b>PI3K-I</b>	Idelalisib (Zydelig®)	PI3K- $\delta$	makulopapulöse Exantheme, Mukositis, Fotosensitivität	
<b>mTOR-I</b>	Everolimus (Afinitor®) Temsitrolimus (Torisel®)	mTOR	heterogene Exantheme (papulopustulös, ekzematoid, makulopapulös), Mukositis, Paronychie	
<b>Anti-CTLA-4-Ak</b>	Ipilimumab (Yervoy®)	CTLA-4	unspezifische Exantheme, Vitiligo, „Autoimmundermatosen“ (Psoriasis), <b>Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch epidermale Nekrolyse</b>	
<b>Anti-PD-1-Ak</b>	Pembrolizumab (Keytruda®)* Nivolumab (Opdivo®)**	PD-1	unspezifische Exantheme, Vitiligo, „Autoimmundermatosen“	

Seltene Nebenwirkungen in **Blau**, \* bisher nur in den USA zugelassen, \*\* bisher nur in Japan zugelassen



Abb. 1: a) akneiforme Eruption im Gesichtsbereich, b) akneiforme Eruption im Brustbereich, c) makulopapulöses generalisiertes Exanthem



Abb. 2: a) Hyperkeratosen im Rahmen eines Hand-Fuß-Syndroms, b) Paronychie, c) Keratoakanthom, d) orale Mukositis mit Ulzerationen

tienten unter Therapie mit BRAF-Inhibitoren monatlich gründlich dermatologisch begutachtet werden.

**MEK-Inhibitoren:** Die im Signalweg RAF-MEK-ERK der oben erwähnten BRAF-Inhibitoren „downstream“gelegenen MEK-Inhibitoren sind wie Erstere zur Therapie des metastasierten Melanoms zugelassen. Jedoch befindet sich im Rahmen klinischer Studien eine Vielzahl an MEK-Inhibitoren vor allem in Kombination mit zytotoxischen Therapien und anderen Kinase-Inhibitoren für nahezu alle Tumorentitäten in Erprobung, sodass die entsprechenden Hautnebenwirkungen der MEK-Inhibitoren auch bei Patienten mit anderen zugrundeliegenden Tumoren beobachtet werden können. Das kutane Nebenwirkungsprofil deckt sich nahezu mit dem der EGFR-Inhibitoren und umfasst in erster Linie papulopustulöse, akneartige Eruptionen (acneiform rash), Xerosis, Paronychie sowie Alopezie und Haarveränderungen. Auch hier sind eine prophylaktische Basispflege, Sonnenschutz und eine

stadiengerechte Behandlung des akneiformen Exanthems angezeigt.

**Multikinaseinhibitoren:** Die Multikinaseinhibitoren Sorafenib und Sunitinib verursachen hinsichtlich ihrer kutanen Nebenwirkungen ebenfalls „on-target effects“, welche aufgrund der unterschiedlichen blockierten Tyrosinkinase jedoch mannigfaltiger sind. So beeinflussen sie beispielsweise die Neoangiogenese eines Tumors durch Blockade von VEGFR und PDGFR, zusätzlich blockiert Sorafenib die RAF-Kinase während Sunitinib c-KIT inhibiert. Am häufigsten kommt es zu Hand-Fuß-Syndromen im Bereich belastungsbeanspruchter Areale mit Hyperkeratosen (v. a. unter Sorafenib) und schmerzhaften Kallusbildungen. Weiters können makulopapulöse Exantheme auftreten sowie Mukositis und subunguale Splitterblutungen. Unter Sorafenib kann es aufgrund der BRAF-Inhibition zu einer erhöhten Inzidenz von epidermalen Hauttumoren, Hyperpigmentierung vorbestehender Naevi und Neuauftreten derselben sowie Haarveränderungen kommen. Sunitinib hin-

gegen kann Hypopigmentierungen an Haut und Haaren aufgrund der zugrunde liegenden c-KIT-Inhibition verursachen.

**PI3K-Inhibitoren:** Bisher noch relativ unbekannt, gewinnen Inhibitoren der Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI3K) zunehmend an Bedeutung, da sie im Rahmen klinischer Studien für nahezu alle Tumorentitäten (von soliden Tumoren bis hämatologische Erkrankungen) in Erprobung stehen. Die verschiedenen Präparate haben ein unterschiedliches Inhibitionsprofil und hemmen entweder alle Isoformen der PI3-Kinase (alpha, beta, gamma, delta = pan-PI3K-Inhibitoren) oder spezifisch einzelne Isoformen (z. B. der PI3K-delta-Inhibitor Idelalisib). Idelalisib wurde rezent als erster PI3K-Inhibitor für die Behandlung der chronisch lymphatischen Leukämie und des follikulären Lymphoms zugelassen und man kann von einer Reihe von Neuzulassungen aus dieser Substanzgruppe in den nächsten Jahren ausgehen. Das klinische Erscheinungsbild der häufigsten kutanen Nebenwirkung unter PI3K-Inhibition, eine

makulopapulöse Eruption erinnernd an eine Hypersensitivitätsreaktion, ist bei allen PI3K-Inhibitoren gleich – jedoch variiert die Häufigkeit des Auftretens je nach Isoformspezifität und zugrunde liegendem Tumor. Meist ist eine Weiterbehandlung nach Therapiepause bzw. Dosisreduktion und Behandlung mit hochpotenten topischen oder oralen Steroiden möglich. Weiters kann es zu Fotosensitivität (in Häufigkeit und Schweregrad wesentlich geringer als unter BRAF-Inhibitoren) und oraler Mukositis kommen.

**mTOR-Inhibitoren:** Die mTOR-Inhibitoren Everolimus (als orale Therapie) und Temsirolimus (intravenös) sind für die Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms zugelassen, jedoch befinden sich diese und eine Reihe anderer mTOR-Inhibitoren in klinischer Erprobung für eine Vielzahl solider Tumoren. Die dermatologischen Nebenwirkungen stellen eine Kombination bzw. Überlappung der Nebenwirkungen der „upstream“gelegenen EGFR-Inhibitoren und der „downstream“gelegenen PI3K-Inhibitoren dar und sind in ihrer klinischen Gestalt dementsprechend heterogen. Die häufigste kutane Nebenwirkung stellt ein Exanthem („rash“) dar. Während es unter anderen Targeted Therapies meist zu einem für die Substanzklasse typischen Exanthem kommt, kann der Rash unter mTOR-Inhibitoren vergleichsweise vielgestaltig sein. Es kann zu makulopapulösen, aber auch akneiformen oder gar ekzematoiden Exanthemen kommen. Je nach vorliegendem Exanthem hat die Therapie dessel-

ben entweder mit topischen/systemischen Steroiden oder Antibiotika zu erfolgen. Weiters kann es zu Paronychien und teils sehr schmerzhafter Mukositis mit wie ausgestanzt wirkenden Aphthen kommen.

### Immuntherapeutika

Derzeit sind Immuntherapeutika lediglich zur Behandlung des metastasierten Melanoms zugelassen, jedoch werden sie im Rahmen klinischer Studien für den Einsatz bei verschiedensten Tumoren, allen voran dem Lungenkarzinom, getestet. Der Wirkmechanismus onkologischer Immuntherapeutika ist eine Aktivierung körpereigener T-Zellen, die konsekutiv zur Tumorerkennung und -destruktion führen soll. Diese „Checkpoint-Inhibitoren“ sind monoklonale Antikörper zur Inaktivierung von Proteinen auf T-Zellen (z. B. CTLA-4 und PD1 oder Bindungsproteine wie PD-L1), deren Aktivierung das Immunsystem supprimieren. Diese physiologische „Bremse“ des Immunsystems wird im Rahmen der Therapie blockiert. Das Immunsystem wird aktiviert und kann nun den Tumor, jedoch auch körpereigene Gewebe angreifen. Die Nebenwirkungen spiegeln somit eine Hyperimmunität bzw. Autoimmunität wider. Das kutane Nebenwirkungsprofil ist äußerst heterogen: Meist kommt es lediglich zu milden, unspezifischen makulopapulösen Exanthemen und Juckreiz, jedoch werden auch lichenoidale Eruptionen, Psoriasis, Vitiligo, blasenbildende Hauterkrankungen und schwerwiegende Manifestationen wie Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch epidermale Nekrolyse oder DRESS-Syndrom in Einzelfällen be-

richtet. Im Gegensatz zu den Hautnebenwirkungen der Targeted Therapies ist das Nebenwirkungsprofil von Immuntherapeutika somit heterogener und weniger vorhersehbar.

### Zusammenfassung

Die rasante Entwicklung neuer Therapieansätze im Bereich der Onkologie stellt eine Herausforderung und Chance für die Dermatologie dar und erfordert eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit. Korrekte klinische Charakterisierung, Schweregradbeurteilung und Behandlung der aufgrund dieses Paradigmenwechsels zunehmend auftretenden Hautnebenwirkungen sind essenziell, um eventuellen Therapieunterbrechungen entgegenzuwirken und eine bestmögliche Lebensqualität der Patienten zu gewährleisten. ■

#### Weiterführende Literatur:

- Curry JL et al., Dermatologic toxicities to targeted cancer therapy: shared clinical and histologic adverse skin reactions. *International Journal of Dermatology* 2013; 53(3):376–84
- Nardone B et al., Histopathologic and immunohistochemical characterization of rash to human epidermal growth factor receptor 1 (HER1) and HER 1/2 inhibitors in cancer patients. *Clinical Cancer Research* 2010; 16(17):4452–60
- Gomez-Fernandez C et al., The risk of skin rash and stomatitis with the mammalian target of rapamycin inhibitor temsirolimus: a systematic review of the literature and meta-analysis. *European Journal of Cancer* 2012; 48(3):340–6
- Boussemart L et al., Prospective study of cutaneous side-effects associated with the BRAF inhibitor vemurafenib: a study of 42 patients. *Annals of Oncology* 2013; 24(6):1691–7
- Dalle S et al., Tracking of second primary melanomas in vemurafenib-treated patients. *JAMA* 2013; 149(4):488–90
- Lacouture et al., Induction of cutaneous squamous cell carcinomas by RAF inhibitors: cause for concern? *Journal of Clinical Oncology* 2012; 30(3):329–30
- Lacouture ME et al., Ipilimumab in patients with cancer and the management of dermatologic adverse events. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2014; 71(1):161–