

Mukokutane Reaktionen unter Chemotherapie

Klinik und Management

Hautveränderungen bei Patienten mit Krebserkrankungen umfassen Infiltrationen der Haut durch den Tumor selbst, Paraneoplasien sowie Nebenwirkungen der Chemotherapie, die sich häufig an Haut und Schleimhäuten manifestieren. Im Folgenden werden die wichtigsten Probleme und Manifestationsformen unter Tumorbehandlungen und das dermatologische Vorgehen erläutert.

ANDREAS TROJAN, SIEGFRIED BORELLI

Insbesondere an schnell teilenden Geweben wie Schleimhäuten, Haut und deren Anhangsgebilden sind Nebenwirkungen antineoplastisch wirkender Substanzen häufig zu beobachten. Systemisch verabreichte Zytostatika hemmen die Zellproliferation, induzieren Apoptose und können neben Krebszellen auch gesundes Gewebe schädigen. Obwohl selten lebensbedrohlich, können mukokutane Nebenwirkungen von Chemotherapeutika beträchtliche Morbidität und kosmetisch störende Veränderungen mit sich bringen. Die Präsentationsformen sind dabei klinisch ausserordentlich variabel. Wesentlich ist die Unterscheidung zwischen opportunistischen Infektionen während der Immunsuppression und Nebenwirkungen der systemischen Verabreichung von Chemotherapeutika.

Die wichtigsten Substanzen und klassischen Zytostatika umfassen die Gruppe der Alkylanzien, Platinderivate, Tumorantibiotika, Anti-Mikrotubulisubstanzen, Antimetaboliten und die Topoisomerase-Inhibitoren. Neben Substanzen mit hormonmodulierender Wirkung kommen seit einigen Jahren vermehrt monoklonale Antikörper und Kinaseinhibitoren (z.B. gegen EGF-R) in Form von «small molecules» zum therapeutischen Einsatz.

Probleme bei intravenöser Zytostatikagabe

Eine gefürchtete Komplikation der Chemotherapie ist die toxische Phlebitis und die Extravasation mit Schädigung der umliegenden Gewebe. Risikofaktoren sind die Punktionstechnik, das Zytostatikum selbst sowie die Expositionsdauer während der peripheren venösen Applikation (1). Neben der Phlebitis mit nachfolgender Gefässsklerosierung und Hyperpigmentierung kann es bei Extravasation von Vesikanzien zu tief gehenden Gewebeschädigungen mit

Zellulitis, Blasen, Nekrose und Ulkus kommen (Tabelle 1). Ein hohes Risiko der Gewebeschädigung bei Extravasation besteht für Spindelgifte und Anthrazykline (2). Die Behandlung der Extravasation von Irritantien ist symptomatisch. Der Arm sollte hochgelagert und gekühlt werden, lediglich bei Extravasation von Vinkaalkaloiden wird milde Wärme empfohlen. Es empfiehlt sich, bei Extravasation Medikament, Dosierung, Applikationszeit und Lokalbefund (fotografisch) festzuhalten. Unter Umständen kann ein chirurgisches Débridement notwendig werden; ein spezifisches Antidot für die Anthrazyklin-Extravasation ist in klinischer Erprobung, aber bis heute nicht in der Praxis etabliert.

Alopezie

Die häufigste Nebenwirkung der Chemotherapie, welche die Patienten stark belastet, ist die Alopezie. Sie tritt bei gut der Hälfte aller Therapien auf (3). Man unterscheidet das anagen-dystrophe und das telogene Effluvium (Haarverlust). Unter systemischer Chemotherapie kommt es häufig zum anagen-dystrophen Effluvium, dem abrupten Abbruch des Haarfollikelzyklus, bedingt durch die toxische Wirkung auf die schnell teilenden Keratinozyten in der epithelialen Matrix des Haarbulbus. Das Ausmass des Haarverlustes reicht von einer diskreten Haarlichtung mit Betonung am Capillitium bis zur totalen Enthaarung (einschliesslich Wimpern, Augenbrauen und Schambehaarung). Der Schweregrad der Alopezie ist abhängig von der Medikamentendosis, der Halbwertszeit des Wirkstoffes sowie der Dauer der gesamten Therapie. Grundsätzlich sind Medikamente der Gruppe der Alkylanzien (hoch dosiert), Anthrazykline, Tumorantibiotika und Topoisomerase-Hemmer respektive Spindelgifte wie auch die Kombination verschiedener Zy-

Tabelle 1:

Irritantien	Vesikanzien
Amsacrine (m-AMSA)	Amsacrin (m-Amsa)
Carmustin (BCNU)	Carmustin (BCNU)
Bleomycin	Dactinomycin
Carbo-Cisplatin	Daunorubicin
Cyclophosphamid	Doxorubicin
Dacarbazin (DTIC)	Epirubicin
Etoposid	Mechlorethamin
Melphalan	Mitomycin C
Mechlorethamin	Taxane
Vinorelbin	Vinkaalkaloide

tostatika für eine ausgeprägte Alopezie verantwortlich.

Da sich die Stammzellen langsam teilen, sind sie meist nicht betroffen, die Alopezie ist also reversibel; ausser gelegentlich bei hoch dosierten Therapien mit Endoxan und Busulfan oder bei Kombination mit einer Ganzkörperbestrahlung zur Vorbereitung einer Knochenmarkstransplantation (4). Im Gegensatz zum anagen-dystrophen Effluvium tritt ein telogenes Effluvium erst drei bis vier Monate (Dauer der Telogenphase) nach Beginn der Chemotherapie auf. Neuere Zytostatika, wie zum Beispiel liposomales Doxorubicin, Vinorelbin, Capecitabin und Gemcitabin in der Monotherapie bringen häufig weniger ausgeprägten Haarverlust mit sich. Kühlkappen während der Chemotherapie, zur Verminderung der lokalen Zirkulation durch kälteinduzierte Vasokonstriktion, konnten sich nicht überall durchsetzen. Minoxidil-Lösung topisch (5) kann die Dauer des Haarverlustes um Wochen reduzieren, den Haarverlust jedoch nicht verhindern.

Nebenwirkungen an Schleimhäuten

Als schnell erneuerbares Gewebe ist die Mundschleimhaut sehr empfindlich gegenüber Chemotherapie. Eine klinisch relevante orale Mukositis tritt bei der Hälfte der onkologischen Patienten fünf bis sieben Tage nach Verabreichung einer Chemotherapie auf. Eine Vielzahl von Zytostatika kann eine Mukositis hervorrufen: Actinomycin D, Amsacrin, Capecitabin, Cytarabin, Dacarbazin, Doce-taxel, Etoposid, Mitoxantron, Ralitrexed, Pemetrexed, Topotecan, Vinblastin sowie die Tumorantibiotika wie Doxorubicin, Idarubicin, Epirubicin und Bleomycin (6).

Je nach Grad der Toxizität muss die Dosis reduziert oder das Therapieintervall verlängert werden. Das Risiko einer durch Zytostatika verursachten Stomatitis ist besonders hoch bei der Gruppe der Antimetaboliten wie 5-FU und Methotrexat. Wegen erhöhter Anreicherung und Toxizität bei Aszites oder bei Pleurargüssen wird Methotrexat nicht verabreicht. Symptome einer Mukositis beinhalten Schleimhautatrophie, brennende Schmerzen, Xerostomie, Ulzerationen, Vesikel- und Blasenbildung bis hin zur Ausbildung hämorrhagischer Nekrosen. Meist heilt die Mukositis spontan innerhalb von zwei bis drei Wochen ab.

Bei Neutropenie und Thrombozytopenie kommt es gehäuft zu komplizierenden Infektionen durch Pilze (Candida), Viren (z.B. Herpes simplex) und Bakterien (häufig gramnegative). Zusätzliche Risikofaktoren der Stomatitis sind Parodontose, Karies, Malnutrition sowie eine Xerostomie nach Radiotherapie. Eine sorgfältige Mundhygiene bei Therapiebeginn hilft, Superinfektionen zu vermeiden. Bei Therapie mit 5-FU scheinen das Lutschen von Eiswürfeln vor und während der Therapie, Chlorhexidin sowie Keratinozyten-Wachstumsfaktoren einen präventiven Effekt zu haben (7).

Schleimhauttoxische Wirkungen auch in anderen Organen manifestieren sich als hämorrhagische Zystitis (Cyclophosphamid, Ifosfamid, Etoposid) oder Enteritis

(5-FU, Capecitabin, Cisplatin, Cytarabin, Irinotecan, Methotrexat, Pemetrexed, Ralitrexed). Gastritiden unter den Antimetaboliten 5-FU und Methotrexat haben selten klinische Relevanz. Konjunktividen, wie sie unter Therapie mit 5-FU, Cytosin-Arabinosid sowie Methotrexat auftreten, können durch steroidhaltige Augentropfen verhindert respektive behandelt werden. Die Prophylaxe und Therapie der hämorrhagischen Zystitis erfolgt durch Uromitexan (Mesna®); Enteritiden werden in der Regel symptomatisch behandelt.

Hypersensitivitätsreaktionen

Obwohl allergische Reaktionen der Haut generell selten auftreten, haben grundsätzlich alle Chemotherapeutika das Potenzial, eine Hypersensitivitätsreaktion auszulösen. Die Verdachtsdiagnose wird meist aufgrund des zeitlichen Zusammenhangs zwischen der verabreichten Substanz und der kutanen Reaktion gestellt. Die Einteilung der Hypersensitivitätsreaktionen erfolgt in die Typen I bis IV nach Coombs und Gell. Zu den häufigsten Reaktionsformen gehören Urtikaria, Angioödem, Anaphylaxie (IgE-vermittelte Typ-I-Reaktion), Vaskulitis und multiforme Erytheme (Immunkomplex-vermittelte Typ-III-Reaktion), fixes Arzneimittel-exanthem und Exanthem (zellulär vermittelte Typ-IV-Reaktion) sowie die

Tabelle 2:

Chemotherapeutika, die Pigmentverschiebungen verursachen können

Bleomycin	Fleckige Pigmentierung an Stamm und prox. Extremitäten, auch Nägel bandförmig/streifig, in traumatisierten Zonen, häufig persistierend bei kumulativer Dosis >100 mg
Busulfan	Generalisierte bronzefarbene Pigmentierung, auch Schleimhäute
Capecitabin	Hyperpigmentierung der Haut/Schleimhäute und Nägel
Cisplatin	Fleckige Hyperpigmentierung an den dorsalen Extremitäten, Nägeln
Cyclophosphamid	Hyperpigmentierung Handflächen, Fusssohlen, Nägel, Haare
Ifosfamid	Zusätzlich im Bereich der Beugen, Areale unter Okklusion
Dactinomycin	Diffuse Melanose in sonnenexponierten Arealen
Dauno-, Doxorubicin	Bläulich-graue Pigmentierung palmar, plantar, Gesicht und Schultern
Fluorouracil	Umgebung der Injektionsstellen und entlang Venen, lichtexponierte Areale, Nägel
Hydroxyurea	Generalisierte Hyperpigmentierung, Nägel, Druckareale
Melphalan	Melanonychia striata
Methotrexate	(hoch dosiert) Braune Pigmentierung gesamter Körper, Haare
Paclitaxel	Erythem und Hyperpigmentierung lokalisiert und Nägel
Tamoxifen	Hyperpigmentierung der Haare
Vinkaalkaloide	Lokale, streifige Hyperpigmentierung entlang der Venen

toxische epidermale Nekrolyse. Bei manchen Medikamenten sind die Reaktionen so häufig, dass eine Prophylaxe, bestehend aus Kortikosteroiden, H1- und H2-Blockern, zur Prävention von Urtikaria, Angioödem oder Anaphylaxie notwendig wird (z.B. vor Verabreichung von Asparaginase, Paclitaxel, Docetaxel). Je nach Ausprägung und Art der Reaktion (trotz Prophylaxe) muss individuell abgeschätzt werden, ob ein weiterer Zyklus der Chemotherapie durchgeführt werden kann oder ob die Therapie umgestellt werden muss.

Medikamente sind oft im Ausgangszustand noch nicht immunogen, sondern werden erst bei ihrer Metabolisierung und Bindung an Proteine als Antigene erkannt und prozessiert (8). Hier liegt auch das wesentliche Problem der Diagnostik: Da die einzelnen Metabolisierungsstufen meist nicht bekannt sind (bzw. zur Verfügung stehen), schliessen negative Resultate im Haut- und Lymphozyten-Stimulationstest eine Sensibilisierung nicht aus. Nicht immunologische Mechanismen wie Toxizität, Nebenwirkung, Interaktion oder Intoleranzreaktion, welche auch dosisabhängig sein können, müssen abgegrenzt werden.

Pigmentverschiebungen

Hyperpigmentierungen an Haut, Nägeln und Schleimhäuten können durch viele Zytostatika induziert werden. Neben diffusen oder fleckigen Morbus-Addison-ähnlichen Pigmentierungen (z.B. Cyclophosphamid, Busulfan, gelegentlich persistierend) folgen diese häufig einem anatomischen Muster, beeinflusst durch mechanische Einwirkung. Mögliche Mechanismen sind Ablagerungen des Medikamentes durch lokal erhöhten Blutfluss, Sezernierung im Schweiß sowie Störungen des Nebennierenmetabolismus (ACTH und MSH). Daneben werden Schädigungen von Melanozyten durch Depletion von Tyrosinasehemmern, jedoch ohne direkte Toxizität auf Melanozyten, diskutiert.

Zu den Chemotherapeutika, welche Hyperpigmentierungen verursachen können, gehören die Gruppe der Alkylanzien, der Antimetaboliten und der Tumorantibiotika (9,10). Die Alkylanzien (Cyclophosphamid, Carmustin, Busulfan,

Ifosfamid) führen teilweise zu fleckigen oder generalisierten Pigmentierungen, vor allem palmar, plantar und an den Nägeln. Cisplatin führt zu fleckigen Pigmentierungen, insbesondere in mechanisch beanspruchten Arealen. Antimetaboliten wie Fluorouracil und Methotrexat (hoch dosiert) verursachen streifige beziehungsweise generalisierte Hyperpigmentierungen. Die Gruppe der Tumorantibiotika wie Bleomycin, Dactinomycin, Daunorubicin, Doxorubicin und Mitoxantron können zu generalisierten, aber auch bandförmigen Hyperpigmentierungen im Bereich von Druckarealen führen. Unter Hydroxyurea sind Ulzerationen an den Unterschenkeln sowie Hyperpigmentierung beschrieben (Tabelle 2).

Selten können Zytostatika wie Busulfan, Fluorouracil, Doxorubicin, Hydroxyurea, Cisplatin und Endoxan auch eine Pigmentierung der Schleimhäute verursachen. Meistens verblassen die Pigmentierungen spontan nach einigen Monaten. Antipruriginöse Therapien mit topischen Steroiden und oralen Antihistaminika sowie Lichtschutzmittel können prophylaktisch angewendet werden.

Nagelveränderungen

Zytostatika können die mitotische Aktivität der Nagelmatrix und des Nagelbettes schädigen, wodurch es zu Veränderungen der Nagelplatte kommt. Dabei können Verlangsamung des Nagelwachstums, vermehrte Brüchigkeit (unter Bleomycin bzw. Paclitaxel), Onycholyse (unter Doxorubicin, 5-FU, Hydroxyurea, Methotrexat, Docetaxel bzw. Paclitaxel), neben Veränderungen wie Mees-Streifen (Leuconychia transversa, verursacht durch Cyclophosphamid bzw. Docetaxel) oder Beau-Reil-Furchen (5-FU bzw. Bleomycin), welche die temporäre Beeinträchtigung der Nagelmatrix widerspiegeln, beobachtet werden (11).

Hautreaktionen nach Bestrahlung

Medikamente, welche konkomitierend mit einer Bestrahlungstherapie verabreicht werden, damit Tumorgewebe empfindlicher gegenüber der Röntgenstrahlung gemacht wird (radiation enhancement), bezeichnet man als Radiosensitizer. Solche Medikamente (Bleomycin, Cisplatin, Dactinomycin, Doxorubi-



Abbildung 1: Inflammatorische aktinische Keratosen unter 5-Fluorouracil/Leukovorin bei Sigmakarzinom in den UV-exponierten Arealen unter Aussparung des Kinnschattens

bicin, 5-FU, Gemcitabin, Hydroxyurea, Methotrexat) als Monotherapie, aber auch kombiniert verabreicht, sind zwar von therapeutischem Nutzen, können aber auch vermehrt zu Nebenwirkungen führen.

Das Phänomen des «radiation recall» bezeichnet eine inflammatorischen Reaktion in den zuvor bestrahlten Arealen, welche nach der Verabreichung von Zytostatika möglicherweise im Rahmen eines DNA-Reparatur-Defekts auftritt (12). Diese Reaktion manifestiert sich häufig kutan und kann Wochen bis Jahre nach vorausgegangener Bestrahlung auftreten. «Radiation recall» ist auch an inneren Organen und der oralen Mukosa beschrieben worden. Zytostatika mit dem grössten Risiko für «Radiation recall» sind Cytarabin, Dactinomycin, die Tumorantibiotika Doxorubin, Dactinomycin und Bleomycin, sowie Etoposid, Hydroxyurea, Methotrexat, Vinblastin, 5-FU, Paclitaxel, Tamoxifen und Idarubicin. Der Schweregrad der Reaktion an der Haut wird wahrscheinlich durch den Zeitraum zwischen der stattgefundenen Bestrahlungstherapie und der systemischen Chemotherapie sowie durch die Strahlendosis beeinflusst. Nach Absetzen der Chemotherapie kann je nach Manifestation mit lokalen oder systemischen Steroiden behandelt werden.

UV-induzierte Reaktionen

Analog zum «radiation enhancement» wirken manche Zytostatika fotosensibilisierend, sodass ein Sonnenschutz mit einem Sunblocker (Lichtschutzfaktor > 15) vor und während der Chemotherapie zu empfehlen ist. Bekannte Fotosensibilisatoren sind zum Beispiel Dacarbazin, Dactinomycin, Doxorubicin, 5-FU, Hydroxyurea und Vinblastin. Fotoallergische (Flutamid, Tegafur) und «UV-recall-Reaktionen» (Etoposid, Cyclophosphamid, MTX, Suramin, 5-FU) können auftreten, wenn die Zytostatika einige Tage nach einem Sonnenbrand verabreicht werden (13).

Inflammatorische aktinische Keratosen

Vorbestehende aktinische Keratosen können nach systemischer Verabreichung von Chemotherapeutika, zum Beispiel 5-Fluorouracil (Abbildung 1), Cisplatin, Cytarabin, Dacarbazin, Pentostatin, Doxorubicin und Vincristin, eine inflammatorische Reaktion aufweisen. Der Mechanismus ist ungeklärt. Für 5-FU, welches auch topisch zur Therapie aktinischer Keratosen angewendet wird, kann eine Markierung der Läsionen durch Anreicherung bei vermehrter lokaler DNS-Synthese angenommen werden (14). Mit lokalen Steroiden kann die Entzündung unterdrückt werden, eine Dosisreduktion beziehungsweise ein Abbruch der Chemotherapie ist nicht notwendig.

Akrales Erythro-dysästhesie-Syndrom

Dieses erstmals von Zühlke 1974 (15) beschriebene «Hand-Fuss-Syndrom» ist eine dosisabhängige toxische Reaktion auf eine Reihe von Zytostatika wie Cytarabin, Docetaxel, Doxorubicin (liposomal), Fluorouracil, Capecitabin und Mitotan. Die Klinik präsentiert sich mit prodromalen Dysästhesien der Handflächen und Fußsohlen. Neben brennenden Schmerzen entstehen innert weniger Tage nach Applikation der Chemotherapie symmetrische, erythematöse Plaques und eine ödematöse Schwellung. Bei wiederholtem Auftreten einer WHO-Grad-2-Toxizität (= Unbehagen beim Halten von Gegenständen und beim Laufen) oder Auftreten von WHO-Schweregrad 3 und 4 (= schmerzhafte



Abbildung 2:

a) Akneiformes Exanthem unter Cetuximab (Erbix®) beim metastasierenden Kolonkarzinom
b) Mitbeteiligung der Ohrmuschel

Schwellung und Erythem resp. Funktionsbeeinträchtigung oder Ulzeration und Blasenbildung, assoziiert mit starken Schmerzen) sollte ein längeres Verabreichungsintervall oder eine Dosisreduktion um 50 bis 75% erwogen werden. Hochlagerung, Kühlung (auch während der Chemotherapie), Wundbehandlung und Schmerztherapie sowie topische und systemische Kortikosteroide als Prämedikation vor Chemotherapie können hilfreich sein. Vitamin B₆ soll prophylaktisch und therapeutisch bei 5-FU, Docetaxel, Etoposid und Doxorubicin wirken. Topisch appliziertes DMSO zeigte bei liposomalem Doxorubicin Wirksamkeit. Der Effekt durch Vasokonstriktion mittels Nikotinpatch (lokal, d.h. palmar und plantar) eine Stunde vor Infusion wird derzeit erprobt.

Neutrophile ekkrine Hydradenitis (NEH)

Bei der NEH kommt es meist ein bis zwei Wochen nach Chemotherapie zu erythematösen Papeln, Pusteln und Knoten, welche als Follikulitis verkannt werden können. Histologisch findet sich ein neutrophiles Infiltrat im Akrosyngium (16). Mitoxantron, Doxorubicin, Bleomycin, Cyclophosphamid, Chlorambucil, Cytarabin und Lomustin sind mögliche Auslöser. Ursache ist möglicherweise ein direkter toxischer Effekt auf die ekkrinen Schweißdrüsen beim Ausscheiden von Chemotherapeutika mit dem Schweiß. Der Verlauf ist innerhalb von Tagen bis Wochen selbstlimitierend; Rückfälle während der nächsten Chemotherapie

sind jedoch möglich. Eine symptomatische topische Therapie mit Schüttelmixturen kann in vielen Fällen ausreichen. Kortikosteroide und NSAR scheinen die Erkrankungsdauer zu verkürzen. Bei rezidivierender NEH kann prophylaktisch verabreichtes Dapsone[®], 100 mg/Tag p.o., wirksam sein.

Monoklonale Antikörper und «small molecules»

Aus der Vielzahl zielgerichteter Therapien (targeted therapies), die bereits im klinischen Einsatz oder in Erprobung sind, werden hier nur die wichtigsten im Zusammenhang mit mukokutanen Nebenwirkungen erwähnt.

Monoklonale Antikörper, die häufig im Rahmen von Kombinationstherapien eingesetzt werden, allen voran der Anti-CD20-Antikörper Rituximab (Mabthera[®]) und der Anti-Her2/neu-Antikörper Trastuzumab (Herceptin[®]), können Flush und Urtikaria, Mukositis und Alopezie verursachen (17, 18). Unter Therapie mit dem Anti-VEGF-Antikörper Bevacizumab (Avastin[®]), der bei Dickdarm-, Lungen- und Nierenzellkarzinom eingesetzt werden kann, sind eine exfoliative Dermatitis, unspezifische Exantheme sowie Schleimhautblutungen (in seltenen Fällen auch Darmperforation) beobachtet worden (19). Cetuximab (Erbix[®]), welches als Antikörper gegen den EGF-R und in Kombination mit Chemotherapie bei fortgeschrittenem Darmkrebs eingesetzt werden kann, verursacht häufig akneiforme Eruptionen (Abbildung 2), Xerose, Pruritus, Fissuren, Paronychie

und Mukositis. Auch unter Therapie mit den «small molecules» Erlotinib (Tarceva[®]) und Gefitinib (Iressa[®]), welche ebenfalls die Signaltransduktion des EGF-R inhibieren, ist möglicherweise der Schweregrad der Hauttoxizität mit dem Ansprechen des Tumors assoziiert (20). Therapeutisch können vor einer Dosisreduktion lokale (Clindamycin, Fusidinsäure) oder systemische (Minocyclin, Erythromycin) Antibiotika, eventuell auch Isotretinoin, eingesetzt werden. Gelegentlich ist auch der lokale oder systemische Einsatz von Steroiden notwendig. EGF-R-Inhibitoren können ausserdem zu einer Trichomegalie der Wimpern, Augenbrauen und der Gesichtsbehaarung führen, welche ein Schneiden oder Epilieren notwendig machen kann. Beim Tyrosinkinase-Hemmer Imatinib (Glivec[®]) wurden exfoliative Dermatitiden, Exantheme, Ödeme, Pruritus sowie eine akute generalisierte Pustulose, bei Sunitinib (Sutent[®]), der Weiterentwicklung von Imatinib) Mukositis, Ödeme, akrale Erytheme und Pigmentverschiebungen der Haut beobachtet (21). Für Bortezomib (Velcade[®]), ein «small molecule» mit potenter sowie reversibler Proteasomenhemmung, wurden unter Therapie von multiplem Myelom, Bronchialkarzinom sowie Dickdarmtumoren gastrointestinale Symptome, generalisierte Erytheme sowie das Auftreten eines

Sweet Syndrom beschrieben (22). Das oral verfügbare, immunmodulatorisch wirksame Lenalidomid (Revlimid[®]) wird derzeit beim multiplen Myelom, Melanom und Nierenzellkarzinom eingesetzt und kann bei einem Teil der Patienten zu makulopapulösen Exanthenen und Flush führen (23).

Schlussfolgerung

Die aus der Verabreichung von Chemotherapeutika resultierenden mukokutanen Reaktionen sind variabel und wie beispielsweise die Stomatitis in ihrem Schweregrad häufig dosisabhängig. Andere Reaktionen (z.B. Pigmentverschiebungen) scheinen wenig vorhersagbar. In der Anamnese sollten neben Chemotherapeutika und konkomitierenden Behandlungen auch alternativmedizinische Medikamente erfasst werden. Für die Beurteilung mukokutaner Reaktionen kann es hilfreich sein, die zeitliche Sequenz von Manifestationen, wie beispielsweise Exanthem, Fieber, Erhöhung der Leukozytenzahl, zu evaluieren. Hautbiopsien können zur Diagnosesicherung herangezogen werden. Wichtig sind allfällige Dosisanpassungen sowie die frühzeitige Abgrenzung gegen mögliche infektiöse Veränderungen. ▲



PD Dr. med. Andreas Trojan
(Korrespondenzadresse)
Centre Pluridisciplinaire
d'Oncologie CHUV
1011 Lausanne
E-Mail: andreas.trojan@chuv.ch

und



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

Quellen:

- Bertelli, G.: Prevention and management of extravasation of cytotoxic drugs. *Drug Saf* 1995; 12: 245–255.
- Cicchetti, S., et al.: T. Two case reports of vinorelbine extravasation: management and review of the literature. *Tumori* 2000; 86: 289–292.
- Tosi, A., et al.: Drug-induced hair loss and hair growth. Incidence, management and avoidance. *Drug Saf* 1994; 10: 310–317.
- Baker, B., et al.: Busulphan/cyclophosphamide conditioning for bone marrow transplantation may lead to failure of hair regrowth. *Bone Marrow Transplant* 1991; 7: 43–47.

- Wang, J. Lu, Z. Au, J.L.: Protection Against Chemotherapy-Induced Alopecia. *Pharm Res.* 2006; 23: 2505–2514.
- Berger, A., Kilroy, T.: Oral complications of cancer therapy. In: *Cancer: principles and practice of oncology.* Philadelphia: Lippincott. 2001; 2881–2893.
- Rosen L.S., et al.: Palifermin reduces the incidence of oral mucositis in patients with metastatic colorectal cancer treated with fluorouracil-based chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2006; 24: 5194–5200
- Gruchalla, R.S.: Drug metabolism, danger signals, and drug-induced hypersensitivity. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 108: 475–488.
- Alley E., Green R., Schuchter L.: Cutaneous toxicities of cancer therapy. *Curr Opin Oncol* 2002; 14: 212–216.
- Susser, W.S. et al.: Mucocutaneous reactions to chemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 367–398.
- Vassallo, C., et al.: The irreplaceable image: Nails changes in onco-hematologic patients. *Hematologica* 2001; 86: 334–336.
- Yeo, W., Johnson, P. J.: Radiation-recall skin disorders associated with the use of antineoplastic drugs. Pathogenesis, prevalence, and management. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2000; 1: 113–116.
- Gould, J.W. et al.: Cutaneous photosensitivity diseases induced by exogenous agents. *J Am. Acad. Dermatol* 1995; 33: 551–573.
- Nabai, H., et al.: Selective inflammatory effect of systemic fluorouracil in actinic keratosis. *Cutis* 1999; 64: 43–44.
- Zuehlke, R.L.: Erythematous eruption of the palms and soles associated with mitotane therapy. *Dermatologica* 1974; 148: 90–92.
- Burg G., et al.: Localized neutrophilic eccrine hidradenitis in mitoxantrone therapy: a typical side-effect of cytostatic drugs. *Hautarzt.* 1988; 39: 233–236.
- Tobinai, K.: Clinical trials of a mouse-human chimeric anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) for B cell non-Hodgkin's lymphoma in Japan. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2001; 48 Suppl 1: S85–90.
- Mokbel, K., Hassanally, D.: From HER2 to herceptin. *Curr. Med. Res. Opin.* 2001; 17: 51–59.
- Gotlib V., et al.: Skin rash secondary to bevacizumab in a patient with advanced colorectal cancer and relation to response. *Anticancer Drugs.* 2006; 17: 1227–1229.
- Agero A.L., et al.: Dermatologic side effects associated with the epidermal growth factor receptor inhibitors. *J Am Acad Dermatol.* 2006; 55: 657–670.
- Brouard, M., Saurat, J. H.: Cutaneous reactions to STI571. *N Engl J Med* 2001; 345: 618–619.
- Knoops L., Jacquemain A., Tennstedt D., et al.: Bortezomib-induced Sweet syndrome. *Br J Haematol.* 2005; 131: 142.
- Choueiri T.K., et al.: Phase II study of lenalidomide in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer.* 2006; 107: 2609–2616.

Zusammenfassung

Hautveränderungen bei Patienten mit Krebserkrankungen können unterschiedliche Ursachen haben. Das Spektrum umfasst Infiltrationen der Haut durch den Tumor selbst, Paraneoplasien sowie Nebenwirkungen der Chemotherapie, die sich häufig an Haut und Schleimhäuten manifestieren. Insbesondere Schleimhautreaktionen können dabei dosislimitierend oder bei sekundärer Infektion für den Patienten gefährdend sein. Häufig sind kosmetisch störende Nagelveränderungen, Hyperpigmentierungen und Haarverlust. Spezifische medikamentös bedingte Krankheitsbilder, beispielsweise das akrale Erythrodysästhesie-Syndrom, können aufgrund der klinischen Präsentation diagnostiziert werden. Konkometierende Bestrahlungstherapie oder UV-Licht können zum primären Auftreten und zur Verstärkung von Hautveränderungen führen. Kinaseinhibitoren und monoklonale Antikörper verursachen mitunter charakteristische Reaktionsmuster.