

Diplomarbeit

**Das dermatologische Nebenwirkungsspektrum der
anti-EGFR - Therapie**

eingereicht von

Peter Schwaiger

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie

unter der Anleitung von

Univ.Doz.in Dr.in med.univ. Regina Fink-Puches

Dr.in med. univ. Teresa Maria Kränke

Graz, 08.04.2022

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 08.04.2022

Peter Schwaiger eh

I. Danksagungen

Ich möchte mich an dieser Stelle besonders bei meiner Diplomarbeitsbetreuerin Frau Univ. Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med. univ. Regina Fink-Puches bedanken, die mir von der Themenfindung bis zur Fertigstellung mit all ihrem Wissen zur Seite gestanden hat und ohne ihrer Unterstützung diese Arbeit nicht in dieser Qualität vorliegen würde.

Bedanken möchte ich mich auch bei Frau Dr.ⁱⁿ med. univ. Teresa Maria Kränke für die Zweitbetreuung dieser Arbeit.

Ein besonderer Dank geht an alle meine Freunde, die mich auf diesem Weg begleitet haben.

Besonders will ich meine beiden Studienkollegen Paul und Stephan erwähnen, die mich nicht nur inspiriert, sondern auch motiviert haben.

Ein ganz besonderer Dank geht an meine Freundin, die mir in den schwierigen Phasen zur Seite gestanden hat.

Zu guter Letzt will ich mich noch bei meiner Familie bedanken, dass sie mir dieses Studium ermöglicht und mich nicht nur finanziell, sondern auch emotional unterstützt haben.

II. Inhaltsverzeichnis

I.	Danksagung.....	3
II.	Inhaltsverzeichnis.....	4
III.	Glossar und Abkürzungen.....	6
IV.	Abbildungsverzeichnis.....	8
V.	Tabellenverzeichnis.....	9
VI.	Zusammenfassung.....	10
VII.	Abstract.....	11
1	Einleitung.....	12
1.1	Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR).....	12
1.2	EGFR-Dysregulation in Tumoren.....	14
1.3	Anti-EGFR-Therapie.....	16
1.3.1	Monoklonale Antikörper:.....	16
1.3.2	Small-Molecule-EGFR-Tyrosine-kinase inhibitors:.....	19
1.4	Unerwünschte Arzneimittelnebenwirkungen.....	24
1.4.1	Einteilung nach Arzneimittelmenge bzw. nach kausalem Zusammenhang..	24
1.4.2	Einteilung nach Schweregrad (Common Terminology Criteria for Adverse Events; CTCAE).....	25
1.5	Dermatologische Nebenwirkungen.....	26
1.5.1	Akneiforme-Eruption / Papulopustulöse Exantheme.....	27
1.5.2	Paronychie.....	32
1.5.3	Xerosis cutis/Pruritus.....	34
1.5.4	Haarveränderung (Hypertrichosis/ Alopecia).....	35
2	Material und Methoden.....	38
2.1	Studiendesgin.....	38
2.2	Auswahl des Patientenkollektivs.....	38
2.3	Datenerhebung.....	39
2.3.1	Allgemeine Ein- und Ausschlusskriterien der PatientInnen.....	39
2.3.2	Liste der Daten.....	40
2.4	Statistische Auswertung.....	41
2.5	Literaturrecherche.....	41
3	Ergebnisse.....	42
3.1	Studienpopulation.....	42
3.2	Nebenwirkungen der EGFR-Therapie.....	44
3.3	Nebenwirkungen der EGFR-Therapie und deren Therapie.....	46

3.4	Untersuchung von möglichen Zusammenhängen bzgl. Überleben.....	49
3.4.1	Zeitspanne bis zum Auftreten von Nebenwirkungen und Patient Outcome..	49
3.4.2	Survivalstatus und Art der Nebenwirkung.....	50
3.4.3	Orale Antibiotikagabe und Patienten Outcome.....	50
3.4.4	Fortführung der anti-EGFR-Therapie:.....	50
4	Diskussion.....	52
5	Literaturverzeichnis.....	62

III. Glossar und Abkürzungsverzeichnis

ADL	Activities of Daily Living
ADR	adverse drug reactions
AE	Adverse Events
BSA	Body Surface Area
Bzw.	beziehungsweise
CA	Karzinom
CCP	clathrin-coated pits
CME	Clathrin-vermittelte Endozytose
CRC	kolorektales Karzinom
CTCAE	Common Terminology Criteria of Adverse Events
CUP	Cancer unknown Origin
d.h.	das heißt
EGF	Epidermal Growth Factor
EGFR	Epidermal Growth Factor Rezeptor
et al.	et alii, et aliae, et ali
FOLFIRI	Fluorouracil und Leucovorin
FOLFOX	Folinsäure, 5-Fluorouracil und Oxaliplatin
FOLFOXIRI	Folinsäure / 5-Fluorouracil, Oxaliplatin und Irinotecan
GBM	Glioblastom
HB-EGF	heparin binding EGF-like growth factor
HNSCC	head and neck squamous cell carcinoma

HV	Hautveränderung
IV	intravenös
MEDOCS	Medizinisch- Pflegerischen Dokumentations- und Kommunikationssystem
moAB	monoklonale Antikörper
n	Anzahl
NCE	Nicht-Clathrin-vermittelte Endozytose
NSCLC	non-small-cell lung cancer (nicht- kleinzelliger Lungenkrebs)
NW	Nebenwirkungen
ORR	Overall Response rate
OS-Rate	Gesamt Überlebensrate
p-(Wert)	Signifikanzwert
PDAC	Pancreatic ductal adenocarcinom (duktalen Pankreaskarzinom)
PKC	Protein-Kinase C
QoL	quality of life
SPSS	Statistical Package of the Social
TGF- β	transforming growth factor
TKI	Small-Molecule EGFR Tyrosinkinase Inhibitoren
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor
z.B.	zum Beispiel

IV. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: EGFR.....	14
Abbildung 2: Wirkmechanismen der Anti-EGFR-Therapeutika.....	23
Abbildung 3 – Ein 72-jähriger Patient mit Oropharynxkarzinom unter Cetuximab-Therapie.....	30
Abbildung 4 – 79-jährige Patientin unter Erlotinib-Therapie bei Lungen/Bronchial-Karzinom.....	33
Abbildung 5 - Geschlechterverteilung der Studienpopulation.....	42
Abbildung 6 - Verteilung der Grunderkrankung.....	42
Abbildung 7 - Anzahl der Ambulanzbesuche der Studienpopulation.....	43
Abbildung 8 - Häufigkeitsverteilung der EGFR-Blocker in der beobachteten Studienpopulation.....	43
Abbildung 9 - Zeitspanne Therapiebeginn bis zum Auftreten von dermatologischen Nebenwirkungen.....	45
Abbildung 10 - Antibiotikatherapie der Anti-EGFR-Nebenwirkungen.....	46
Abbildung 11 - Fortsetzung der Anti-EGFR Therapie nach Auftreten von Nebenwirkungen.....	48
Abbildung 12 - Neue Episode von Hautveränderungen nach Fortführung der anti EGFR-Therapie.....	48
Abbildung 13 – Patient Outcome.....	49
Abbildung 14 – Patient Outcome beim Auftreten von papulopustulösen Hautveränderungen.....	50
Abbildung 15 - Patient Outcome aufgeteilt, ob es eine erneute Episode von Hautveränderungen gab bei Fortführung der anti-EGFR-Therapie.....	51

V. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 – EGFR Überexpression in Tumoren.....	15
Tabelle 2 – Schweregrade der CTCAE.....	25
Tabelle 3 – Häufigkeiten der akneiformen Eruptionen der Wirkstoffe.....	28
Tabelle 4 – Schweregrade der CTCAE bei akneiformen Hautveränderung.....	29
Tabelle 5 – reaktive Therapie nach CTCAE-Stadien.....	31
Tabelle 6 – Häufigkeit Paronychie.....	33
Tabelle 7 – Häufigkeit von Xerosis cutis (Dry skin).....	35
Tabelle 8 – Schweregrade der CTCAE bei Xerosis Cutis.....	35
Tabelle 9 – Häufigkeit von Alopezie.....	36
Tabelle 10 – Schweregrade der CTCAE bei Alopezie.....	37
Tabelle 11 – EGFR-Blocker und Grunderkrankung.....	44
Tabelle 12 – Nebenwirkungen der Anti-EGFR Therapie.....	45
Tabelle 13 – Systemische Antibiotika bei Anti-EGFR Nebenwirkungen.....	47

VI. Zusammenfassung

Einleitung: Anti-Epidermal Growth Factor Rezeptor (EGFR)-Therapeutika werden bei unterschiedlichen Tumorentitäten angewendet. Bei insgesamt hoher Wirksamkeit und niedriger Toxizität kommt es unter dieser Therapie jedoch sehr häufig zu Hautnebenwirkungen und damit zu einer Minderung der Lebensqualität und Stigmatisierung der Erkrankten. Dies führt wiederum häufig zu einer Verminderung der Compliance hinsichtlich Fortführung der anti-EGFR Therapie.

Material und Methoden: Im Rahmen dieser Studie wurden Patientendaten von 148 Patientinnen und Patienten hinsichtlich Nebenwirkungsspektrum unter anti-EGFR Therapie erfasst und ausgewertet, die in einem Zeitraum von 15 Jahren an der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie der Medizinischen Universität Graz wegen dermatologischer Nebenwirkungen vorgestellt und behandelt wurden.

Ergebnisse: Die verwendeten Substanzen waren monoklonale Antikörper und Small-Molecule-Tyrosinkinase Inhibitoren (38,5% Cetuximab, 29,7% Erlotinib, 19,6% Panitumumab, 9,5% Afatinib und 2,7% Gefitinib). Unter den Nebenwirkungen fanden sich papulopustulöse Hautveränderungen am häufigsten (83,4%). Weiters zeigten 31,8% Xerosis cutis, 11,5% Mundschleimhaut-Veränderungen, 9,5% eine Paronychie und 2,7% Alopezie. Nach Auftreten der Nebenwirkungen wurde bei 67,6 % der Patientenpopulation die begonnene Therapie entweder mit der gleichen Substanz in gleicher Anwendung fortgeführt oder adaptiert, bei 32,4% wurde die Therapie abgebrochen. Es konnte ein positiver Zusammenhang zwischen Survivalstatus und neuerlicher Entwicklung von Nebenwirkungen nach bereits erfolgter Therapie der dermatologischen Nebenwirkungen erhoben werden.

Diskussion: Im Rahmen dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass die in der untersuchten Patientenpopulation auftretenden dermatologischen Nebenwirkungen unter anti-EGFR Therapie in etwa den aus der Literatur bereits bekannten Daten entsprechen. Genaue Kenntnisse der gesamten dermatologischen Nebenwirkungsspektren unter anti-EGFR Inhibitoren und ihren Therapien sind unerlässlich, will man eine insgesamt erfolgreiche onkologische Therapie durchführen.

VII. Abstract

Introduction: Anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) therapeutics are used for various tumor entities. Although the overall efficacy and toxicity of this therapy is high, skin side effects which lead to a reduction in the quality of life and stigmatization of patients are very common. This often leads to a decrease in compliance regarding continuation of anti-EGFR therapy.

Material and Methods: In this retrospective study, data from 148 patients who were presented and treated alongside the dermatological side effects with respect to an anti-EGFR therapy over a period of 15 years were collected and evaluated at the University Department of Dermatology and Venereology, Medical University of Graz.

Results: The substances used were monoclonal antibodies and small-molecule tyrosine kinase inhibitors (38.5% cetuximab, 29.7% erlotinib, 19.6% panitumumab, 9.5% afatinib, and 2.7% gefitinib). Among adverse events, papulopustular skin lesions were the most common (83.4%). Furthermore, 31.8% had xerosis cutis, 11.5% oral mucosal changes, 9.5% paronychia, and 2.7% alopecia. After the occurrence of side effects, 67.6% of patients continued the initiated therapy with the same substance in the same application or adapted their therapy, and 32.4% discontinued therapy. A positive correlation between survival status and new development of side effects after already completed therapy of dermatological side effects could be ascertained.

Conclusion: In this study it could be shown that the dermatological side effects occurring in the examined patient population under anti-EGFR therapy conformed approximately with the data already known from literature. Accurate knowledge of the entire dermatologic side effect spectrum among anti-EGFR inhibitors and their therapies is essential if one wants to perform an overall successful oncologic therapy.

1 Einleitung

1.1 Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)

Der Epidermal Growth Factor Rezeptor(EGFR) wurde 1963 von Stanley Cohen entdeckt und gehört zur ErbB-Familie (EGF receptor family or type I receptor family, HER Familie), [1] welche eine Unterfamilie von vier eng verwandten Rezeptor-Tyrosinkinasen darstellt: EGFR1/HER1 (ErbB-1), HER2/c-neu (ErbB-2), HER3 (ErbB-3) und HER4 (ErbB-4) [2].

Tyrosinkinasen wiederum gehören zur Familie der Proteinkinasen, welche die reversible Übertragung einer Phosphatgruppe (Phosphorylierung) eines Proteins auf die Hydroxygruppe der Aminosäure Tyrosin steuern und somit die Aktivität des Proteins stark beeinflussen. Tyrosinkinasen sind ein wichtiger Teil der Signalübertragung und beeinflussen damit, ob eine Zelle wächst, sich differenziert, eine Zellmigration stattfinden soll oder ob die Zelle in die Apoptose geht [3].

Beim EGF-Rezeptor ist die Tyrosinkinase membrangebunden, es handelt sich um einen Rezeptor mit intrinsischer Tyrosinkinaseaktivität. Dieser kann durch sieben mögliche extrazelluläre Liganden stimuliert werden [1]: Epidermal-Growth-Factor (EGF), Amphiregulin, transforming growth factor β (TGF- β), Betcellulin, Epiregulin, heparin binding EGF-like growth factor (HB-EGF) und Epigen [2, 4, 5].

Außerdem können die Liganden nach der Rezeptor-Bindungs-Affinität in Gruppen unterteilt werden. Zu den hochaffinen Liganden gehören EGF, TGF- β , Betcellulin und HB-EGF. Epiregulin, Amphiregulin und Epigen gehören zu den niedrigaffinen Liganden [5].

Die EGFR Stimulation der Liganden führt dazu, dass sich zwei Monomere zu einem Dimer verbinden (Dimerisation), wodurch es zur allosterischen Aktivierung der EGFR-Kinase kommt. Es werden Tyrosin-Reste durch Trans-Autophosphorylation in zytoplasmatische Rezeptoren aufgenommen; dies führt in weiterer Folge zu einer Signalkaskade [1]. Am Ende der verschiedenen Kaskaden

stehen unterschiedliche Signalwege, die über Autophosphorylation aktiviert werden; zu den wichtigsten Signalwegen die aktiviert werden, gehören der Ras/MAPK-Signalweg, der PI3K/AKT/mTOR-Signalweg, die Protein-Kinase C (PKC) und der JAK/ STAT-Signalweg. Hierbei ist zu erwähnen, dass es noch weitere derartige Signalwege gibt, welche hier nicht weiter erwähnt werden. Jeder der vorhin genannten Signalwege spielt eine eigene zentrale Rolle in der Zelle. So ist beispielsweise der Ras/MAPK-Signalweg für den Zell-Zyklus essentiell, der PI3K/AKT/mTOR-Signalweg für die Protein-Synthese bzw. für das Zellwachstum, um nur einige zu nennen [2, 6]. Die beiden Liganden Epireregulin und Epigen haben eine weniger stabile EGFR-Dimer-Bindung und führen eher zu Differenzierung als zu Proliferation. EGF hingegen fördert eher die Proliferation [5].

Die Konzentration von EGFR an der Zelloberfläche wird durch streng regulierte Endozytose Mechanismen gesteuert: EGFR wird entweder an die Zelloberfläche „recycelt“, um ständig eine hohe Anzahl von EGFR an der Zelloberfläche zu garantieren. Er kann aber auch durch Endosomen/Lysosomen abgebaut werden [7]. Die Aufnahme von EGFR in die Zelle sowie das Recycling an die Zelloberfläche wird über Clathrin-vermittelte Endozytose (CME) und Nicht-Clathrin-vermittelte Endozytose (NCE) reguliert. In manchen Tumorzellen kann die Halbwertszeit, für das „EGFR-Recycling“, welche normalerweise ca. 30 Minuten beträgt, auf ca. 20 Stunden prolongiert sein, da diese über Aktivierung und Überexpression gewisser Proteine mehr clathrinbeschichtete Vertiefungen (clathrin-coated pits - CCP bilden können. [1, 8] Dadurch kommt der Rezeptor viel häufiger in malignen Zellen vor als in normal funktionierenden Zellen. In gesunden Zellen beträgt die EGF- Rezeptor Anzahl ca. 40 000 -100000 pro Zelle, im Gegensatz dazu kann diese in Tumorzellen auf bis zu 2 Millionen Rezeptoren pro Zelle erhöht sein [9].

Abbildung 1 zeigt die Aktivierung des Rezeptors und dessen Dimer-Bildung durch eine Liganden-Rezeptor-Bindung. [8]

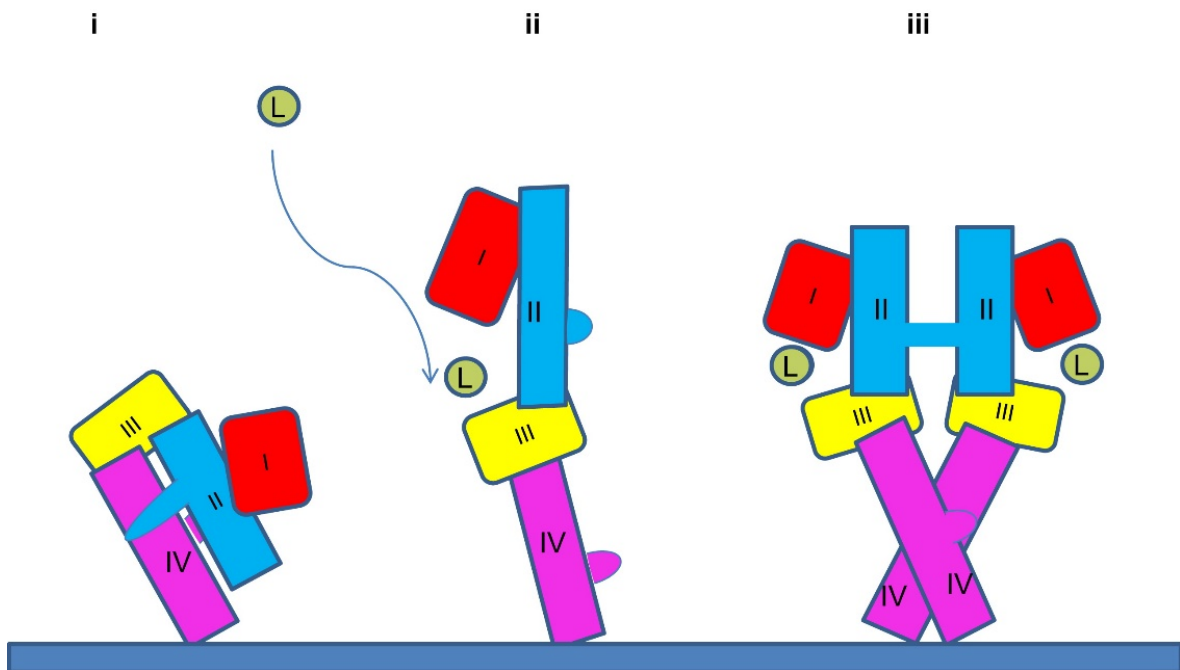


Abbildung 1: Die Extrazelluläre Domain des EGFR-Monomers besteht aus 4 Domains, wobei nur Domain I und III mit dem Liganden (L) binden. Bei dieser Bindung kommt es zu einer Konformations-Veränderung des Rezeptors, sodass sich dieser mit einem weiteren Monomer über Domain II und IV zu einem Dimer verbinden kann.[8]

EGFR nimmt eine zentrale Rolle in der physiologischen Organ-Entwicklung ein, da er eine Steuerstelle für wichtige Zelleffekte wie Morphogenese, Zellproliferation, Differenzierung, Apoptose, Invasion und Angiogenese ist [2].

1.2 EGFR-Dysregulation in Tumoren

Gesunde Zellen besitzen genau festgelegte regulatorische Mechanismen, um EGFR Signalwege zu kontrollieren, in Tumorzellen hingegen kann eine Dysregulation der EGFR-Kaskade auftreten. Dadurch kann es zur ungehinderten Proliferation, Invasion von Geweben und verstärkter Angiogenese kommen [2].

Eine EGFR-Dysregulation kommt in ca. 30% aller Tumore beim Menschen vor; dazu zählt z.B. das Lungen/Bronchial-Karzinom. Dieses stellt eine der häufigsten tödlichen Krebserkrankungen weltweit dar. Es werden jährlich ca. 1,8 Millionen

Lungen/Bronchial-Karzinome neu diagnostiziert, pro Jahr sterben ca. 1,6 Millionen Menschen an dieser Erkrankung [10]. Die häufigste Form dieses Karzinoms stellt das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer - NSCLC) dar; es macht ca. 80-85% aller Bronchialkarzinome aus. EGFR wird in ca. 40-80% aller NSCLCs exprimiert, aber auch in zahlreichen anderen Tumoren, wie in kolorektalen Karzinomen (CRC), Glioblastomen (GBM), Plattenepithelkarzinomen im Kopf- und Halsbereich (head and neck squamous cell carcinoma – HNSCC), Prostata-, Brust-, Ovarien- Pankreas-, Blasen- und Nierenkarzinomen. (Tab 1) [9, 11]. Davon zeigt das HNSCC die höchste EGFR-Überexpressionen [12].

Tumor-Art	Prozentsatz von EGFR-Überexpressionen in Tumoren
HNSCC	90-100%
CRC	25-77%
NSCLC	40-80%
Glioblastom	40-63%
Pankreas-CA	30-50%
Brust-CA	14-91%
Ovar-CA	35-70%
Blasen-CA	31-48%
Nieren-CA	40-90%

Tabelle 1- EGFR Überexpression in Tumoren [9]

Die EGFR-Dysregulation kann durch zahlreiche unterschiedliche Mechanismen, wie Gen-Amplifikationen, Überexpression, Mutationen, aber auch durch falsches Zusammenspiel mit anderen Mitgliedern der ErbB -Familie sowie durch falsches „autokrines signaling“ bedingt sein [9, 13, 14].

Es kann z.B. der EGF-Rezeptor durch Punktmutationen oder Deletion so mutiert sein, dass er übermäßig aktiviert wird (häufig NSCLC) [9, 14]. Manche Tumorzellen können über autokrine Vorgänge den Liganden, der normalerweise den EGFR aktiviert, auch selbst produzieren. Dies konnte z.B. für das HNSCC gezeigt werden [15].

In zahlreichen Studien konnte gezeigt werden, dass die übermäßige EGFR-Expression mit einem höheren Tumorstadium, einem erhöhten Risiko von Metastasierungen, einer erhöhten Rezidivrate sowie einer verringerten Gesamtüberlebensrate einhergeht [9, 16, 17].

1.3 Anti-EGFR-Therapie

Eine hohe Expression von EGFR ist - wie nun bereits ausführlich dargestellt - mit Krankheitsprogression und schlechter Prognose assoziiert [11].

Daher stellt der EGF-Rezeptor eine attraktive Zielstruktur in der Therapie zahlreicher maligner Erkrankungen dar [8].

Heute kommen vor allem monoklonale Antikörper und niedermolekulare Tyrosinkinaseinhibitoren zur klinischen Anwendung [18].

1.3.1 Monoklonale Antikörper:

Monoklonale Antikörper werden von einer Zelllinie, bzw. einem Zellklon produziert, die auf einen einzigen B-Lymphozyten zurückgeht. Diese richten sich gegen bestimmte Molekülabschnitte eines Antigens. Nach dem Anteil menschlicher Aminosäuresequenzen unterscheidet man unterschiedliche Typen von monoklonalen Antikörpern. Danach richtet sich auch ihre Nomenklatur. Murin, chimär, humanisiert, human bzw. vollhuman [19].

Der Wirkmechanismus der monoklonalen Antikörper basiert darauf, dass sie selektiv an die extrazelluläre Domain des inaktiven EGFR binden. Dadurch hemmen sie die körpereigenen Liganden, somit wird die Ligand-Aktivierung bzw. die Dimerisation verhindert. Daraus resultiert, dass die Tyrosinkinasen nicht aktiviert werden. Derzeit sind zwei Wirkstoffe bekannt, die in zahlreichen Studien eine gute Wirksamkeit gezeigt haben - Cetuximab und Panitumumab [2, 8, 18].

1.3.1.1 Cetuximab

Der erste gegen den EGF-Rezeptor gerichtete monoklonale Antikörper (moAb)(M225) wurde 1983 entwickelt. Dieser monoklonale Maus-Antikörper erwies sich in präklinischen Untersuchungen als effektiv, versagte aber in den klinischen Studien, da der monoklonale Antikörper sofort durch Anti-Maus Antikörper neutralisiert wurde [20].

Deshalb wurden zunächst teil-humanisierte chimäre monoklonale Antikörper entwickelt, (CETUXIMAB; Handelsname: Erbitux®), in denen nur noch die variablen Regionen des Antikörpers aus der Maus stammen, während die konstanten Regionen humanen Ursprungs sind [9].

Cetuximab ist somit ein chimärer-menschlich-muriner Immunglobulin G1 monoklonaler Antikörper mit einer Halbwertszeit von etwa 7 Tagen [8].

Cetuximab bindet mit ca. zehnfach höherer Affinität an den Rezeptor als körpereigene Liganden, und ist somit ein kompetitiver Hemmer des EGFR. Außerdem dürfte Cetuximab die Rezeptorinternalisierung fördern, wodurch die EGF-Rezeptorkonzentration auf der Zelloberfläche vermindert wird. Cetuximab führt zu einer Inhibierung des Tumorwachstums, aber auch der Angiogenese und somit zu einer Hemmung des invasiven Tumorwachstums. Zusätzlich werden die Tumorzellen in den G0/1-Arrest geführt, wodurch die Apoptose angeregt wird [8, 15]. Cetuximab wirkt sowohl am Wildtyp EGFR als auch an der Rezeptor-Mutation EGFRVIII [21] und ist für eine Reihe von Tumorentitäten zugelassen: HNSCC, NSCLC, Rektum-, Blasen-, Prostata-, Brust-, und Magenkrebs [22]. Studien bewiesen auch einen deutlichen Benefit bei der Therapie von advanced NSCLC [23].

Cetuximab soll bei Patientinnen und Patienten mit kolorektalem Karzinom, deren Tumoren Ras-Mutationen aufweisen oder bei denen der Ras-Tumorstatus unbekannt ist, nicht angewendet werden. Ergebnisse klinischer Studien zeigen für Tumoren mit Ras-Mutationen ein negatives Nutzen-Risiko-Verhältnis [23]. Für Patientinnen und Patienten mit RAS-Wildtyp hingegen konnte beim metastasierten CRC ein gutes Ansprechen auf Cetuximab gezeigt werden, auch wenn diese gegenüber verschiedenen Chemotherapeutika zunächst therapierefraktär waren

[24, 25].

Cetuximab wird normalerweise intravenös mit einer wöchentlichen Initialdosis von 400 mg/ m² Körperoberfläche verabreicht, wobei nach der initialen Dosis auf 250 mg/m² reduziert wird. Kombinationen mit anderen Chemotherapeutika sind möglich, wobei hier als Erstlinientherapie die Kombination mit Folinsäure, 5-Fluorouracil und Oxaliplatin (FOLFOX) bei RAS Wildtyp metastiertem CRC zu erwähnen ist. Bei Patientinnen und Patienten mit HNSCC wird oft eine Kombination mit Radiotherapie oder auch mit Platinderivaten eingesetzt [22].

Die Anwendung von Cetuximab ist grundsätzlich nebenwirkungsarm. In der 2009 publizierten CRYSTAL-Studie wurden als häufigste schwerwiegende Nebenwirkungen (Grad 3–4) der Patientengruppe, welche mit Cetuximab plus FOLFIRI (Fluorouracil und Leucovorin) behandelt wurden, papulopustulöse Exantheme (16,2 vs. 0,0%) und Infusionsreaktionen (2,5 vs. 0,0%) beobachtet. Außerdem kam es in der Cetuximab-Gruppe zu einer signifikanten Zunahme von Diarrhöen (15,7 vs. 10,5%;) [26, 27].

1.3.1.2 Panitumumab

Panitumumab (Handelsname Vectibix®) war der erste humane monoklonale Antikörper, der bereits 1999 in Phase-I-Studien untersucht wurde. Bis dahin waren nur Antikörper basierend auf chimären -Maus- Antikörpern verfügbar [28].

Panitumumab bindet mit hoher Affinität ausschließlich an den EGFR [29]. Seine Wirkweise ist ähnlich der von Cetuximab; er bindet an die extrazelluläre Domäne III des EGFR, wodurch die Liganden-Domain-Bindung blockiert wird und es zu einer Internalisierung des Rezeptors kommt. Dieser Vorgang führt dazu, dass sich die EGF-Rezeptordichte auf der Zellmembran verringert und diese Rezeptoren dann zur Signalübertragung nicht mehr zur Verfügung stehen. Dies führt zur Hemmung der Phosphorylation des EGFR, wodurch die verschiedenen Kaskaden des Zellwachstums nicht aktiviert werden können. Ein Unterschied zu Cetuximab ist, dass Panitumumab als IgG2-Isotyp verwendet wird, da dieser Isotyp eine etwas geringere Affinität als der ursprüngliche entwickelte chimäre Antikörper hat und dieser daher auch weniger toxisch ist [28]. Außerdem kommt es seltener zu

infusionsabhängigen Reaktionen, da es sich im Gegensatz zu Cetuximab, welcher ein chimärer Antikörper ist, um einen menschlichen Antikörper handelt [30].

Mehrere Studien konnten die Wirksamkeit von Panitumumab bei verschiedenen Entitäten zeigen [31–33]. Beim RAS Wild-Typ metastasierten CRC die Kombinationstherapie von Panitumumab mit FOLFOXIRI (Folinsäure / 5-Fluorouracil, Oxaliplatin und Irinotecan) einer Monotherapie mit FOLFOXIRI überlegen, da es zu einer Erhöhung der „Overall Response rate“ (ORR) auf 87.3% in der Gruppe kam, die mit FOLFOXIRI plus Panitumumab behandelt wurde, im Vergleich zur Gruppe der mit FOLFOXIRI Monotherapie behandelten Patientinnen und Patienten mit einer ORR von 60.6%. Es konnte auch eine Verlängerung des rezidivfreien Überlebens nach Metastasenresektion von 4.0 Monaten auf 7.9 Monate erzielt werden [31].

Nebenwirkungen einer Therapie mit Panitumumab sind Hautreaktionen (90 vs. 9% - s.u.) sowie eine erhöhte Inzidenz von Diarrhöen (21 vs. 11%) oder Stomatitiden (7 vs. 1%) [34].

1.3.2 Small-Molecule-EGFR-Tyrosine-kinase inhibitors:

Small-Molecule-Tyrosinkinase Inhibitoren (TKI) binden im Falle des EGFR an zytoplasmatische Tyrosinkinasen und hemmen dadurch ihre Aktivität. Diese Bindung erfolgt kompetitiv reversibel, wodurch die Tyrosinkinase gehemmt wird; es kann dadurch weder zur Phosphorylation noch zur Autophosphorylation kommen. Dadurch werden verschiedene Signalwege inhibiert, die normalerweise für die Zellproliferation, das Verhindern der Apoptose, die Neovaskularisation und ein invasives Wachstum notwendig sind. Im Gegensatz zu MoAbs werden diese Substanzen täglich oral eingenommen [2, 8, 18]. Mittlerweile ist eine große Anzahl an Wirkstoffen aus dieser Gruppe vorhanden, wobei in dieser Arbeit der Fokus lediglich auf die drei Substanzen Gefitinib, Erlotinib und Afatinib gelegt werden soll.

1.3.2.1 Gefitinib

Gefitinib wurde 2009 von AstraZeneca unter dem Namen Iressa® in Europa zugelassen und wird täglich mit einer Dosis von 250mg/Tag eingenommen [35–37]. Dieser TKI ist ein Anilinoquinazolin, welches reversibel und kompetitiv die ATP-Bindungsstelle der intrazellulären Domain der Tyrosinkinase des EGFR inhibiert. Dadurch wird bei Tumoren die Zellproliferation inhibiert und die Apoptose induziert. Gefitinib ist zur Therapie des fortgeschrittenen oder metastasierenden NSCLC indiziert, bei denen Platin-basierte und Docetaxel -Chemotherapeutika keinen ausreichenden Erfolg zeigten [38]. Studien bewiesen, dass alle TKIs im Bereich progressionsfreies Überleben (PFS), Standard-Chemotherapeutika überlegen sind, wenn es sich um ein NSCLC mit EGFR Mutation handelt. Bei NSCLC mit EGFR –Wildtyp, d.h. bei nicht mutierten EGFR, sind sie diesen unterlegen [39]. Für folgende Faktoren konnte eine bessere Wirksamkeit gezeigt werden: Ostasiatische Ethnizität, bei Nichtraucher, Frauen und Adeno-Karzinome. Bei Vorliegen eines dieser Faktoren spricht Gefitinib besser an, da diese mit höherem Vorkommen an Mutationen im EGFR assoziiert sind und Gefitinib darauf besser anspricht als herkömmliche Chemotherapeutika [14, 37].

In der Studie von Noronha V et al. (2020) konnte gezeigt werden, dass Gefitinib in Kombination mit Pemetrexed und Carboplatin sowohl eine Verlängerung des PFS als auch des Gesamtüberlebens bei Patientinnen und Patienten mit EGFR-mutiertem NSCLC im Vergleich zu Gefitinib als Monotherapie erreichen konnte. Der Median des PFS war bei Patientinnen und Patienten mit Kombinationstherapie 16 Monate und bei Patientinnen und Patienten mit Monotherapie 8 Monate. Die Gesamt Überlebensrate („OS-Rate“) betrug 18 Monate bei 74% der Patientinnen und Patienten mit Kombinationstherapie im Vergleich zu 48% bei Patientinnen und Patienten mit Monotherapie [40].

Gefitinib wird in der Regel gut vertragen. Die häufigsten Nebenwirkungen betreffen die Haut (s.u.) sowie den Gastrointestinaltrakt (u.a. Diarrhö, Übelkeit und Leberfunktionsstörungen) [37, 41].

1.3.2.2 Erlotinib

Erlotinib (Handelsname: Tarceva®) ist ein potenter reversibler ErbB1 Tyrosinkinase Inhibitor, der den Zellzyklus in der G1-Phase blockiert. Durch die Blockade von ATP an der intrazellulären Domain werden die weiteren Signalwege, welche Tumorwachstum und Migration beeinflussen, inhibiert [8, 42]. Erlotinib wird bei NSCLC und Pankreas-CA eingesetzt (Tagesdosis: 150mg oral) und zeigte in Studien einen Vorteil gegenüber Placebosubstanzen bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem metastasiertem NSCLC, sowohl als Wildtyp-EGFR als auch mit mutierten EGFR [35, 43, 44]. Hinsichtlich seiner Toxizität konnte gezeigt werden, dass es unter Erlotinib im Vergleich zu herkömmlichen Chemotherapien deutlich seltener zu Neutropenie, Anämie und Alopezie kommt. Die Patientinnen und Patienten zeigten unter Erlotinib allerdings deutlich häufiger gastrointestinale Beschwerden und Hautveränderungen (s.u.) [43, 44]. Es konnte gezeigt werden, dass Gefitinib und Erlotinib in der Wirksamkeit sehr ähnlich sind. Seitens des Sicherheitsprofils ist jedoch Gefitinib gegenüber Erlotinib der Vorzug zu geben [35].

In einigen Studien konnte gezeigt werden, dass das PFS des EGFR mutierten NSCLC nach einer Monotherapie mit Erlotinib im Vergleich zu einer Chemotherapie mit Gemcitabin/Cisplatin signifikant verbessert werden konnte. Allerdings zeigte sich in Bezug auf das OS kein wesentlicher Unterschied in Bezug auf die unterschiedlichen Therapien-[45–47].

Die Wirksamkeit von Erlotinib in Kombination mit einem „Vascular Endothelial Growth Factor Receptor“ - Hemmer (VEGFR: Bevacizumab) für das NSCLC wurde ebenfalls in Studien überprüft. Dabei konnte das PFS gegenüber der Monotherapie verbessert werden. Ähnliches zeigte sich für das NSCLC nach Kombination von Erlotinib plus Ramucirumab. Auch hier konnte das PFS gegenüber Erlotinib plus Placebo verbessert werden [48, 49].

In einer Phase 1 -Studie wurde Erlotinib in Kombination mit Vismodegib, einem Hemmer des Hedgehog-Signalweges, bei 69 Patientinnen und Patienten mit nicht resektablem duktalem Pankreaskarzinom (PDAC) verabreicht. Bei 18% der

Patientenschaft konnte für maximal 2-7 Zyklen eine sog. „Stable-disease“ erreicht werden. Insgesamt dürfte hier aber in Zukunft noch mehr Potential bezüglich besserer Ansprechraten vorhanden sein [50].

Die Bioverfügbarkeit von Erlotinib unterscheidet sich deutlich von der des Gefitinib und ist ca. drei Mal so hoch. Dies erklärt möglicherweise die höhere Toxizität von Erlotinib. Die antitumorale Effektivität ist jedoch nicht höher als die von Gefitinib. Eine mögliche Erklärung dafür könnte sein, dass Gefitinib sich viel besser im Tumor anreichert als im Plasma [35]. Erlotinib hat eine Bioverfügbarkeit von ca. 60% auf nüchternem Magen. Diese wird auf 100% erhöht, wenn man Erlotinib zusammen mit Nahrung einnimmt [51].

1.3.2.3 Afatinib

Afatinib (Handelsname: Giotrif®) ist ein Zweitgenerations EGFR-TKI, der 2013 in Europa zugelassen wurde. Für das fortgeschrittene NSCLC ist es als Erstlinientherapie zugelassen, wenn eine Mutation im Exon 19 oder Exon 21 vorliegt. Zudem hat Afatinib eine Zulassung für NSCLC, bei welcher die Platin-basierte Therapie kein Ansprechen zeigte [35].

In der sogenannten LUX-Lung 3 - Studie wurde bewiesen, dass Afatinib versus Cisplatin/Pemetrexed als First-Line Therapie bei metastasierendem NSCLC mit nicht-resistenten EGFR-Mutationen eine verbesserte PFS um fast das Doppelte aufwies [52, 53]. In der LUX-Lung 6 - Studie wurde Afatinib mit Gemcitabine/Cisplatin verglichen, wobei erneut eine Verbesserung des PFS festgestellt wurde [53, 54]. Des Weiteren konnte sich Afatinib gegenüber Gefitinib bei Patientinnen und Patienten mit EGFR mutiertem NSCLC bei PFS und ORR signifikant verbessern [53, 55].

Afatinib ist besonders effektiv gegenüber Tumoren, die Resistenzen gegen Erlotinib oder Gefitinib gebildet haben, da es im Gegensatz zu diesen beiden Substanzen die Tyrosinkinase irreversibel hemmt. Außerdem wirkt Afatinib nicht nur am EGFR, sondern auch am ErbB2/neu-, ErbB3- und ErbB4-Rezeptor [56, 57]. Goldberg et al. konnten zeigen, dass eine Kombinationstherapie aus Cetuximab und Afatinib einer Monotherapie mit Afatinib nicht überlegen ist. Allerdings wurde eine Erhöhung der behandlungsbedingten unerwünschten

Ereignisse von 40% bei der Monotherapie auf 72% bei der Kombinationstherapie festgestellt [58].

Afatinib wird täglich oral mit einer Dosierung von 40mg eingenommen, wobei Dosisreduktionen auf 20mg je nach Schwere der Nebenwirkungen möglich sind. [59]

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Hautveränderungen (s.u.), Stomatitis und Diarrhö. Patientinnen und Patienten haben unter einer Therapie mit Afatinib, im Vergleich zu Gefitinib und Erlotinib, eine um 5% höhere Wahrscheinlichkeit, schwere Nebenwirkungen zu entwickeln, die in manchen Fällen auch den Abbruch der Therapie zur Folge haben. Im Vergleich zu Gefitinib, werden unter Afatinib mehr Fälle von Diarrhö (18 %) und Hautveränderungen (7 %), jedoch weniger häufig Fälle von Leberfunktionsstörungen (15%) berichtet. Im Gegensatz zu Erlotinib beobachtet man unter Afatinib um 1% häufiger Diarrhoen bzw. 20% häufiger Stomatitiden, allerdings weniger Fälle von Hautveränderungen [35, 57, 59, 60].

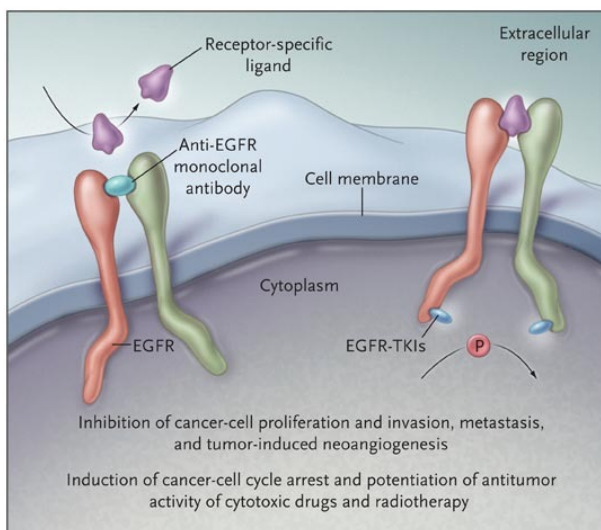


Abbildung 2: Wirkmechanismen der Anti-EGFR-Therapeutika: Monoklonale Antikörper (MoAbs) binden an die extrazelluläre Domäne des EGFR und blockieren somit die Ligand-Bindungsstelle, wodurch die Aktivierung des Rezeptors gehemmt wird (links im Bild). TKI (Small-Molecule EGFR Tyrosinkinase Inhibitors) binden an die intrazelluläre EGFR Tyrosinkinase der katalytischen Domain und blockieren kompetitiv ATP, wodurch die Autophosphorylierung inhibiert wird. Beiden anti-EGFR-Substanzgruppen ist gemein, dass es zu einer Inhibition der Tumor-Zell Proliferation kommt [18].

1.4 Unerwünschte Arzneimittelnebenwirkungen

Laut WHO sind unerwünschte Arzneimittelnebenwirkungen (adverse drug reactions; ADR) wie folgt definiert:

“A response to a drug that is noxious and unintended and occurs at doses normally used in man for the prophylaxis, diagnosis or therapy of disease, or for modification of physiological function”[61]

Bei diesen unerwünschten Arzneimittelreaktionen besteht in der Regel ein kausaler Zusammenhang mit den pharmakologischen Eigenschaften des jeweiligen Arzneimittels [62].

1.4.1 Einteilung nach Arzneimittelmenge bzw. nach kausalem Zusammenhang

Adverse drug reactions (ADR) werden in verschiedene Untergruppen eingeteilt (A-F), wobei dabei keine Aussage über die Schwere der Reaktion getroffen werden kann. Gruppe A („augmented“) ist dosisabhängig und daher reproduzierbar, sodass sich die auftretenden Nebenwirkungen direkt aus den pharmakologischen Eigenschaften eines Wirkstoffes bei Überdosierung herleiten lassen. Als Beispiele sind hier unter anderem gastrointestinale Beschwerden bei übermäßigem Schmerzmittelkonsum oder das Serotoninsyndrom unter Selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSRI) zu nennen [62–64]. Bizarre ADR („B“) sind dosisunabhängige Nebenwirkungen und können daher schon durch geringe Mengen eines Wirkstoffes ausgelöst werden. Nebenwirkungen dieser Gruppe sind sehr viel seltener als solche der Gruppe „A“ und treten in der Regel unerwartet auf. Als Beispiele sind hier die maligne Hyperthermie oder anaphylaktische Reaktionen zu nennen [62, 64]. Nebenwirkungen der Gruppe C („chronic“) sind sowohl dosis- als auch zeitabhängig und treten bei Kumulation eines Wirkstoffes im Körper auf (z.B. Hypokaliämie bei Laxanzienabusus oder Kieferknochennekrosen unter Bisphosphonaten) [62, 65]. Typ D Nebenwirkungen („delayed“) sind zeitabhängig und in den meisten Fällen auch dosisabhängig. Sie treten mit einiger Verzögerung auf, sodass der kausale Zusammenhang zu einem Medikament oft schwerer herzustellen ist (kanzerogene oder teratogene Effekte

oder Leukopenien) [62, 65]. Nebenwirkungen der Gruppe E („end of use“) treten kurz nach Absetzen eines Medikaments auf. Ein typisches Beispiel sind Angstzustände, Schlaflosigkeit oder Zittern nach Absetzen von Benzodiazepinen [62, 66]. Bei Typ F („failure“) Nebenwirkungen kommt es zu einem unerwarteten Therapieversagen, das dosisabhängig ist und meist durch Wechselwirkungen von Wirkstoffen hervorgerufen wird (Wirkverlust von oralen Kontrazeptiva durch Einnahme von Johanniskraut, welches das CYP3A4-Enzymsystem induziert) [62, 67].

Davon zu unterscheiden sind „Adverse Events“ (AE). Dies sind Ereignisse, die unerwünscht sind und während einer Behandlung mit einem Arzneimittels auftreten können, aber nicht in einem kausalen Zusammenhang mit der Behandlung stehen müssen [62]. Ein Beispiel wäre, wenn kurz nach Einnahmen eines Medikaments, das keinerlei kardiotoxische Nebenwirkungen hat, ein Herzinfarkt auftritt. Hier steht das Medikament zwar in zeitlichem Zusammenhang zum Tod, nicht aber in einem kausalem [68].

1.4.2 Einteilung nach Schweregrad (Common Terminology Criteria for Adverse Events; CTCAE)

Die Common Terminology Criteria of Adverse Events (CTCAE), vormals als Common Toxicity Criteria bezeichnet, wurden im Jahr 1983 vom Nat Can Ins (NCI) erstellt. Diese Kriterien dienten ursprünglich nur zur Einstufung von unerwünschten Wirkungen von Chemotherapien [69].

Heute wird es für alle unerwünschten Ereignisse (AE) in der Medizin verwendet und nicht nur für Chemotherapien [70].

Die Einteilung der AE erfolgt nach Schweregraden, welche von 1 bis 5 eingeteilt werden, wobei jedes AE einzeln angeführt wird (Siehe Tabelle 2) [70].

Schweregrad	Symptome	Intervention
Grad 1	Mild; asymptomatisch oder milde Symptome	klinische oder diagnostische Beobachtung; Eingriff nicht angezeigt

Grad 2	Moderat; limitiert die altersentsprechenden Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL)	minimale, lokale oder nichtinvasiver Eingriff angezeigt
Grad 3	Schwerwiegend (Severe) / medizinische signifikant aber nicht unmittelbar lebensbedrohlich; Behinderung; Einschränkung der Selbstversorgung und ADL	Krankenhausaufenthalt oder Verlängerung eines Krankenhausaufenthalts angezeigt
Grad 4	Lebensbedrohliche Folgen	dringende Intervention angezeigt
Grad 5	Tod	

Tabelle 2 – Schweregrade der CTCAE [70]

1.5 Dermatologische Nebenwirkungen

Wie bereits mehrmals erwähnt, zeigen alle EGFR Inhibitoren signifikante dermatologische Nebenwirkungen. Diese zählen in dieser Substanzgruppe zu den häufigsten und zum Teil auch belastendsten Nebenwirkungen.

Die Haut besteht aus drei Schichten: Epidermis (Oberhaut), Dermis (Lederhaut) und Subcutis (Unterhaut). Diese unterscheiden sich sehr - sowohl in ihrer Anatomie als auch in ihrer Funktion [71]. Die Epidermis ist die oberste Schicht der Haut und ist aus einem geschichteten Epithel aufgebaut, welches hauptsächlich aus Keratinozyten besteht. Das Epithel kann in weitere Abschnitte eingeteilt werden: Stratum basale, Stratum spinosum, Stratum granulosum, Stratum lucidum und Stratum corneum. Die Epidermis dient einerseits dazu, Dehydratationen zu verhindern. Sie bestimmt nämlich die Menge an Wasser, die transkutan ausgeschieden wird. Andererseits bildet sie die erste Verteidigungslinie gegen externe Angriffe in Form von Krankheitserregern. Deswegen ist diese Barriere sehr stark abhängig von der Differenzierung der Keratinozyten, welche vom Stratum basale bis zu den terminalen Korneozyten reicht [71, 72].

EGFR spielt eine wichtige Rolle in physiologischen Prozessen der Haut, da die EGFR Kaskade eine wichtige Rolle in den Keratinozyten selbst und in der

Homöostase der Haar-Follikel spielt. Des Weiteren ist EGFR in Schweiß- und Talgdrüsen sowie im Endothel der Kapillaren in der Dermis zu finden. Dies erklärt daher auch die Affinität der Nebenwirkung bei anti-EGFR-Therapien zur Haut und ihren Anhangsgebilden [73].

Bei einer Therapie mit EGFR-Inhibitoren wird das Wachstum der Keratinozyten auf basaler Ebene reduziert. Dies führt zu einer Verminderung des Volumens der Epidermis. Dadurch wird auch die Homöostase der Keratinozyten gestört. Dies führt zu einer erhöhten Permeabilität und begünstigt somit das Auftreten von Xerosis cutis bzw. ekzematisierten Hautveränderungen [72].

Des Weiteren kommt es über die EGFR Inhibierung zu einer Hemmung von STAT-3, welches ein Schlüssel-Molekül für die Homöostase der Haut ist. Bei Mäusen mit STAT-3-Defekten kommt es zu Wundheilungsstörungen und Störungen des Haarzyklus [76]. Zusätzlich beeinflusst die EGFR-Hemmung die Ausschüttung von Cytokinen, welche wiederum Neutrophile, Lymphozyten und Monozyten rekrutieren, die eine Entzündung hervorrufen können [74].

Dermatologische Nebenwirkungen treten bei 70-80 % der Patientenschaft auf und sind die häufigste Ursache für den Abbruch der anti-EGFR-Therapie, obwohl diese oft zu einem guten Tumoransprechen führt. Die Lebensqualität („quality of life“: QoL) ist durch diese Nebenwirkungen oft massiv eingeschränkt [72, 75–77]. Nichtsdestotrotz konnten Studien immer wieder zeigen, dass das Ansprechen der Grunderkrankung auf die EGFR Therapie mit der Schwere der Nebenwirkungen korrelieren könnte [78–80].

1.5.1 Akneiforme-Eruption / Papulopustulöse Exantheme

Die akneiforme Eruption ist die mit Abstand häufigste Nebenwirkung (siehe Tabelle 3) der anti-EGFR-Therapie [81].

Hier treten Initial meist Empfindungsstörungen, Rötungen und Ödeme auf. Dies ist auf die beginnende Inhibierung des Wachstums der basalen Keratinozyten zurückzuführen. Außerdem kommt es zu einem Ausschütten von Chemokinen, welche Leukozyten anlocken. Dies ruft wiederum eine Vasodilatation und eine

erhöhte Permeabilität der Haut hervor [82].

Nach dieser initialen Phase kommt es zur Bildung der papulopustulösen Hautveränderungen. Diese Papeln bzw. Pusteln resultieren aus einer erhöhten Anzahl an Entzündungszellen, wie T-Lymphozyten und Neutrophilen Granulozyten. Durch die Einwanderung dieser entsteht dann das Vollbild einer superfiziellen Follikulitis und Perifollikulitis [73, 82]. Es werden auch Proteasen freigesetzt, welche zu einer weiteren Zerstörung des Gewebes führen. Es kommt so zur Akantholyse, d.h. zu einem Verlust der interzellulären Verbindungen [73, 82]. Die basalen Keratinozyten degenerieren und die Basalmembran wird zerstört. Die erythematöse Komponente der Läsionen entsteht durch die Gefäßschädigung mit Vasodilatation und Extravasation von Erythrozyten ins Gewebe [82].

Außerdem wird auch diskutiert, dass die Inhibierung der EGFR-Kaskade die negativen Effekte der Ultraviolett-Strahlung auf die Haut erhöht, da die papulopustulösen Hautveränderungen meist sowohl in seborrhoischen als auch in sonnenexponierten Arealen auftreten. Es konnte z.B. gezeigt werden, dass die Hemmung von EGFR in Keratinozyten zu einer Sensibilisierung bzw. Steigerung der Apoptose führt, wenn diese einer UV Strahlung ausgesetzt sind [82].

	HÄUFIGKEIT
CETUXIMAB	60-80% [79]
PANITUMUMAB	77% [83]
ERLOTINIB	65-99% [59, 74]
AFATINIB	46-79% [59, 60]
GEFITINIB	57-78% [59, 60]

Tabelle 3 – Häufigkeiten der akneiformen Eruptionen der Wirkstoffe

1.5.1.1 Klinik:

Die akneiformen Hautveränderungen hat mit Acne vulgaris im näheren Sinn nichts zu tun. Obwohl das Exanthem häufig als akneiformes Exanthem („akneiform rash“) bezeichnet wird, muss betont werden, dass die typischen und für Akne vulgaris pathognomonischen Komedonen hier nicht gefunden werden [73, 82].

Die Effloreszenzen treten meist in den ersten drei Wochen nach Therapiebeginn mit EGFR-Inhibitoren auf und betreffen vor allem die seborrhoischen Regionen der

Haut. Im Gesicht ist meist die sogenannte T-Zone betroffen, welche den Nasolabialbereich, die Stirn und das Kinn beschreibt. Zusätzlich sind oft der Hals, retroaurikuläre Bereiche, Schultern und der obere Bereich des Rückens und der Brust betroffen (siehe Abbildung 3) [73]. Sehr häufig kommt es zur bakteriellen Superinfektion mit *Staphylokokkus aureus*. Bei Nichtansprechen auf die eingeleitete Therapie sollte daher eine Kultur angelegt und antibiogramm-gerecht therapiert werden [84]. Insgesamt sind die Patientinnen und Patienten durch diese Hautveränderung in ihrer Lebensqualität sehr eingeschränkt [85, 86].

Schweregrad	Symptome; Interventionen
Grad 1	Papeln und/oder Pusteln mit Bedeckung von <10% Körperoberfläche (BSA=Body Surface Area). Diese können mit oder ohne Symptome wie Juckreiz oder Überempfindlichkeit der Haut einhergehen.
Grad 2	Papeln und/oder Pusteln die 10 - 30 % der BSA bedecken, die mit oder ohne Symptome wie Juckreiz oder Überempfindlichkeit der Haut einhergehen. Es sind psychosoziale Auswirkungen möglich. Einschränkung des ADL möglich; Papeln und/oder Pusteln, die > 30% der BSA bedecken, welche mit oder ohne leichten Symptomen vereinbar sind.
Grad 3	Papeln und/oder Pusteln, welche >30% der BSA bedecken und mit mäßigen oder schweren Symptomen einhergehen; eine Einschränkung der Selbstversorgung im täglichen Leben; kann assoziiert werden mit lokaler Superinfektion – Therapie mit oralen Antibiotika angezeigt
Grad 4	Lebensbedrohliche Folgen; Papeln und/oder Pusteln, welche unabhängig vom Prozentsatz der bedeckten BSA mit/ ohne Symptome von Juckreiz oder Überempfindlichkeit verbunden sind und mit ausgedehnter Superinfektion einhergehen. Eine i.v. Antibiotika-Therapie ist angezeigt
Grad 5	Tod

Tabelle 4 – Schweregrade der CTCAE bei akneiformen Hautveränderung [70]



Abbildung 3 – Ein 72-jähriger Patient mit Oropharynxkarzinom unter Cetuximab-Therapie

1.5.1.2 Therapie

Bei der Therapie der akneiformen Hautveränderungen unterscheidet man eine prophylaktische Therapie, das heißt eine Therapie, die man bereits vor Auftreten der Hautveränderungen zu deren Vermeidung anwendet und eine reaktive Therapie, die man erst anwendet, wenn Hautveränderungen vorhanden sind [85]. Von der Anwendungsart her unterscheidet man eine lokale und systemische Therapie, wobei meist eine Kombination den besten Effekt erzielt [73, 87].

Aufgrund der Häufigkeit der EGFR-induzierten Hautveränderungen, die üblicherweise in den ersten 2-4 Wochen auftreten, wird meist eine prophylaktische Therapie empfohlen. Lacouture et al. konnte zeigen, dass die Inzidenz des Auftretens von akneiformen Hautveränderungen durch eine prophylaktische Therapie von 62%, bei Patientinnen und Patienten ohne Prophylaxe, auf 29% reduziert werden konnte [88]. Hier wurde z.B. ein topisches Hydrokortison eingesetzt, welches antiinflammatorisch und antipruriginös wirkt.-Zusätzlich wurde die Anwendung einer topischen Feuchtigkeitscreme empfohlen, um die trockene Haut zu behandeln und um die Permeabilität der Haut wiederherzustellen [88]. Als

systemische Therapie wurde die Gabe von Tetrazyklinen (z.B. Doxycyclin) empfohlen. Tetrazykline besitzen eine antiinflammatorische Wirkung, da sie die Proliferation von Lymphozyten, die Migration von neutrophilen Granulozyten sowie die Interleukinsynthese hemmen [84, 88].-

Bei einer reaktiven Therapie sollte man sich an den CTCAE-Stadien orientieren, um die adäquate Therapie auszuwählen. Bei Grad 3 ist an eine Reduktion der Anti-EGFR-Therapie-Dosis zu denken und ab Stadium 4 ist die Therapie abzubrechen (siehe *Tabelle 5*) [73].

Die prophylaktische Therapie ist somit nicht nur wichtig, um die Häufigkeit und Intensität der Nebenwirkungen zu verringern, sondern auch um Therapieabbrüche zu verringern, sowie die QoL zu erhöhen und das Sozialleben des Betroffenen zu verbessern [86, 89].

CTC AE- Grad	Lokal Therapie	Systemische Therapie	ANTI-EGFR- Therapy
Grad 1	<ul style="list-style-type: none"> • Lindernde Salben, Feuchtigkeitscremen (ohne Alkoholzusätze) • Sonnenschutz + Creme • Metronidazol-Creme 1% • Topische Kortikosteroide • Benzoyl peroxide 	<ul style="list-style-type: none"> • Minocycline oder Doxycycline 100mg 1-2täglich (oft erst ab Grad 2 empfohlen) 	

Grad 2	<ul style="list-style-type: none"> • Topische Steriod-Creme (Hydrocortison 0,5%-2,5%) • Nasse Kompressen (NaCL 0,9%) 2-4 täglich • Kochsalz/Borsäure-Kompressen 	<ul style="list-style-type: none"> • Minocycline oder Doxycycline 100mg 1-2täglich 	
Grad 3		<ul style="list-style-type: none"> • Minocycline oder Doxycycline 100mg 1-2täglich • Oral oder IV Antihistaminika • Hoch-Dosis Tetracycline • Clindamycin, Erythromycin • IV Antibiotika 	Dosisreduktion
Grad 4		<ul style="list-style-type: none"> • Minocycline oder Doxycycline 100mg 1-2täglich 	Absetzen

Tabelle 5 – reaktive Therapie nach CTCAE-Stadien [73, 90]

1.5.2 Paronychie

Unter einer EGFR Therapie können ca. 2 Monate nach Therapiebeginn Veränderungen im Bereich des Nagelfalzes auftreten (Tabelle 6 - Häufigkeit Paronychie). Dies sind z.B. Nagelfalzentzündungen (Paronychie), Granuloma pyogenicum, dass sich als vulnerable, vaskuläre Wucherung am Nagelfalz präsentieren kann [84, 85]. Unter Paronychie versteht man eine oberflächliche Entzündung des Epithels des lateralen Nagelwalls bzw. des Gewebes um den

Nagel (siehe Abbildung 4) [73, 82]. Auch durch eine Entzündung der Nagelmatrix können die Nägel brüchig werden. Weiters kann es zur Onycholyse kommen, das heißt, dass sich die Nagelplatte vom Nagelbeet abheben lässt [84]. Es können sowohl Finger, als auch Zehennägel betroffen sein, wobei Hallux und Pollex am öftesten betroffen sind [85].

Die Patientinnen und Patienten klagen über starke Schmerzen, Funktionseinschränkungen und Limitierungen im täglichen Leben [85].

	HÄUFIGKEIT
CETUXIMAB	23% [83]
PANITUMUMAB	18% [83]
ERLOTINIB	18% [59]
AFATINIB	26% [59]
GEFITINIB	9% [59]

Tabelle 6 – Häufigkeit Paronychie



Abbildung 4 – 79-jährige Patientin unter Erlotinib-Therapie bei Lungen/Bronchial-Karzinom.

1.5.2.1 Therapie

Bei aufgetretenen Paronychien sollte sofort mittels potenter Kortikosteroide antientzündlich behandelt werden. Auch durch Kombinationspräparate (Steroid und Antiseptikum) werden gute Erfolge erzielt. Außerdem sollte die Gefahr einer bakteriellen Superinfektion verringert werden, indem frühzeitig zielgerichtete – evtl. durch Kulturen und Antibiogramme bestätigte – antimikrobielle Therapien eingesetzt werden [85].

Als Therapie werden Kortikosteroide, Tetrazykline und antimikrobielle Substanzen (verdünnter weißer Essig in Wasser) gesehen, vor allem um die bakterielle Superinfektion zu verhindern [85].

Als Ultima ratio kann bei sehr schmerzhaften und therapieresistenten Nagelveränderungen der betroffene Nagel entfernt oder eine Koagulation des Granulationsgewebe durchgeführt werden. Bei sehr brüchigen Nägeln kann man Nagellack zum Härten anwenden [73].

1.5.3 Xerosis cutis/Pruritus

Als zweithäufigste Nebenwirkung einer EGFR-Therapie gilt die Xerosis cutis, welche bei ca. 35% der Patientenschaft vorkommt (siehe Tabelle 7) [73]. Hier kommt es zur Entstehung von trockener, schuppender Haut bis hin zur Entwicklung von Exsikkationsekzemen. Komplikationen können sekundäre Impetiginisierung oder Superinfektionen mit Herpes-simplex Viren sein [73].

Die Xerosis cutis entsteht durch eine abnormale Differenzierung der Keratinozyten was zu einer gestörten Bildung des Stratum corneums führt. Außerdem kommt es durch die beeinträchtigte Talgdrüsenfunktion zu einem Verlust der wasserspeichernden Funktion der Epidermis [82].

Je nach Klinik kann man laut CTCAE die Xerosis cutis in unterschiedliche Stadien einteilen (siehe *Tabelle 8*) [70].

	HÄUFIGKEIT
CETUXIMAB	15% [83]
PANITUMUMAB	20% [83]
ERLOTINIB	17% [59]
AFATINIB	11-33% [59, 60]
GEFITINIB	20-37% [59, 60]

Tabelle 7 – Häufigkeit von Xerosis cutis (Dry skin)

Schweregrad	Symptome/Interventionen
Grad 1	<10% der BSA betroffen; kein Erythema oder Pruritus
Grad 2	10-30% der BSA betroffen; assoziiert mit Erythema oder Pruritus; ADL limitiert
Grad 3	>30% der BSA

Tabelle 8 – Schweregrade der CTCAE bei Xerosis Cutis[70]

1.5.3.1 Therapie:

Um die Entwicklung einer Xerosis cutis möglichst gering zu halten, sollten frühzeitig sehr intensiv rückfettende Externa angewendet werden. Grundsätzlich sollten kaum Seifen verwendet werden und die bisherigen Duschzeiten unter der Verwendung von lauwarmem Wasser minimiert werden [73]. Die tägliche Verwendung von Emollienzien, insbesondere ureahaltige Externa sind zu empfehlen [73]. Bei starker Xerosis cutis mit oder ohne zusätzliche Entzündung, kann man auf topische Steriod-Cremen zurückgreifen [85].

Als Therapie gegen Pruritus können sowohl Kortikosteroide als auch Antihistaminika, der ersten bzw. zweiten Generation gegeben werden [84, 85].

1.5.4 Haarveränderung (Hypertrichosis/ Alopezia)

Da die EGFR-Kaskade im Haarzyklus involviert ist, gibt es auch Nebenwirkungen, die die Haare betreffen [73]. Diffuse, nicht vernarbende Alopezien entstehen

zumeist auf Basis entzündlicher Hautveränderungen des Capillitiums und kommen bei ca. 5% der Patientenschaft, in Kombination mit Chemotherapeutika sogar bei 14-21%, vor (siehe Tabelle 9) [82]. Es handelt sich dabei um eine nicht vernarbende Alopezie, die meist nach 2-3 Monaten auftritt. Die diffuse Alopezie beginnt meist mit einer frontalen Alopezie oder fleckigen Mustern und kann bis zu einem Haarausfall, ähnlich einer Androgenetischen Alopezie, führen. (CTCAE-Stadien siehe *Tabelle 10*). Wird die Therapie abgesetzt, kommt es zu einem Nachwachsen der ausgefallenen Haare [73, 85].

Der normale Haarzyklus besteht aus 3 Phasen: Anagenphase (Wachstumsphase), Katagenphase (Übergangsphase) und Telogenphase (Ruhephase) [73]. Die Hemmung von EGFR in den Zellen der äußeren Haarwurzelscheide führt zu einer Progression in die Telogenphase, was zu einer Bildung desorganisierter Haarfollikel führt. Dies führt wiederum zu Entzündungen dieser Follikel und in weiterer Folge zu Follikel-Nekrosen und Alopezie [73]. Durch die Veränderung des Haarzyklus kann es auch zu Veränderung von Haarwachstum und Struktur kommen. Augenbrauen und Wimpern können somit ein verstärktes Längenwachstum zeigen [34, 73]. Dieses Phänomen wird als Trichomegalie bezeichnet, gleichzeitig zeigen die Haare aber auch oft eine gesteigerte Brüchigkeit (Trichorhexis) [34, 90].

	HÄUFIGKEIT
CETUXIMAB	Ca 5% [82]
PANITUMUMAB	Ca 5% [82]
ERLOTINIB	3% [59, 60]
AFATINIB	0-11% [59, 60]
GEFITINIB	6.5-15% [59, 60]

Tabelle 9 – Häufigkeit von Alopezie

Schweregrad	Symptome/Interventionen
Grad 1	Haarausfall von <50% des Normalwertes für die betroffene Person – nicht aus der Ferne und nur bei genauerer Betrachtung offensichtlich; eine andere Frisur kann erforderlich sein, um den Haarverlust zu kaschieren;
Grad 2	Haarausfall von >=50% des Normalwertes für die betroffene Person – für andere leicht erkennbar; Perücke oder Haarteil ist erforderlich, um den Haarausfall komplett zu kaschieren; assoziiert mit psychosozialen Auswirkungen

Tabelle 10 – Schweregrade der CTCAE bei Alopezie [70]

1.5.4.1 Therapie

Grundsätzlich kann bei massivem Haarausfall die Therapie unterbrochen bzw. abgebrochen werden. Man könnte den Haarausfall allerdings auch mittels Haarteilen oder Perücken kaschieren [70].

Falls es zu vernarbenden-Alopezien im Zuge der anti-EGFR-Therapie kommt, kann man auf topische Hydrocortison 0,2%, Steriod-Shampoos und Antibiotische-Sprays zurückgreifen [85].

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesgin

Bei der vorliegenden Diplomarbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie, welche von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz mit dem Votum vom 26.08.2020 genehmigt wurde. Die Auswahl der Patientinnen und Patienten erfolgte zunächst grundsätzlich durch Erfassung aller Patientinnen und Patienten, die im Zeitraum von 01.05.2004 bis 07.04.2019 an der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie des LKH Graz wegen dermatologischer Nebenwirkungen unter einer EGFR Therapie behandelt wurden. Dabei wurden zunächst 163 Patientinnen und Patienten erfasst. Dann wurden für diese 163 Personen definierte Kriterien erfasst. Dadurch wurde die ursprüngliche Zahl von 163 auf 148 eingeschränkt. In einem nächsten Schritt wurden diese erfassten Patientinnen und Patienten nun anonymisiert in eine Excel Datei übertragen und danach in Hinblick auf verschiedene Fragestellungen mittels SPSS und Excel Statistiken, sowie weiteren, komplexeren statistischen Verfahren ausgewertet.

2.2 Auswahl des Patientenkollektivs

Die Suche nach diesen Patientinnen und Patienten erfolgte durch Unterstützung des Instituts für Medizinische Informatik, Statistik und Dokumentation. Es wurden anhand bestimmter Suchkriterien zunächst 163 Personen aus dem Medizinisch-Pflegerischen Dokumentations- und Kommunikationssystem der KAGes (MEDOCS), die den Suchkriterien entsprachen, ausgewählt.

Zunächst wurde mit Hilfe von folgenden Schlagwörtern das Patientenkollektiv im Zeitraum von 01.05.2004 bis 07.04.2019 erfasst:

- EGFR Therapie
- Immuntherapie
- spezifische Immuntherapie
- Gefitinib

- Erlotinib
- Afatinib
- Cetuximab
- Panitumumab

2.3 Datenerhebung

Nach Erhalt der Patientennamen (Excel Tabelle), über das Instituts für Medizinische Informatik, Statistik und Dokumentation, welche durch Anwendung der o.g. Schlagwörter gefunden werden konnten, wurden die Patientendaten aus den Ambulanzkarten über das MEDOCS ergänzt.

Zunächst wurden jedoch die folgenden Ein- und Ausschlusskriterien überprüft und dadurch die Zahl der Patientinnen und Patienten von 163 auf 148 reduziert.

2.3.1 Allgemeine Ein- und Ausschlusskriterien der PatientInnen

Allgemeine Einschlusskriterien:

- Alter 0-99 Jahren
- Eingeschlossen werden alle Patientinnen und Patienten, die zwischen 01.05.2004 bis 07.04.2019 an der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie, Med. Uni Graz wegen dermatologischer Nebenwirkungen einer Anti-EGFR-Therapie vorstellig waren.

Allgemeine Ausschlusskriterien:

- unklarer Zusammenhang von Hautveränderungen und einer Anti-EGFR-Therapie

Anschließend erfolgte die Aufarbeitung für jede einzelne Patientin und jeden einzelnen Patienten nach folgenden Daten bzw. Fragestellungen. Während dieses Schrittes wurden die Patientendaten nun auch anonymisiert.

2.3.2 Liste der Daten

Folgende Daten bzw. Fragestellungen wurden zunächst erhoben und in eine Excel Tabelle eingetragen:

Basisdaten:

- Anonyme Fallnummer
- Geburtsdatum
- Geschlecht
- Alter
- Anzahl der Besuche in der Ambulanz

Weitere Informationen aus dem MEDOCS

- Datum der Erstdiagnose der Grunderkrankung
- Alter bei Erstdiagnose der Grunderkrankung
- Alter bei Auftreten der Nebenwirkungen
- Grunderkrankung (Lungen/Bronchial-CA; Colon-CA; HNSCC; Mamma-CA; CUP; Pankreas-CA; Nieren-CA)
- EGFR-Inhibitor (Cetuximab; Panitumumab; Gefitinib; Erlotinib; Afatinib)
- Hautveränderung (papulopustulöse Exanthem + Lokalisation; Xerosis Cutis; Alopezie; Paronychie; Mundschleimhaut)
- Zeitspanne – Therapiestart bis Auftreten von dermatologischen Nebenwirkungen
- Therapie (lokale Therapie, Kortikosteroide; Antibiotika; usw.)
- Ansprechen auf Therapie der Nebenwirkungen
- Fortführung der EGFR-Therapie nach Auftreten von dermatologischen Veränderungen

- Fortsetzung ohne Änderung der Dosierung oder des Wirkstoffes
- Es wurde eine reduzierte Dosis mit gleichem Wirkstoff verabreicht
- Es wurde auf einen anderen Wirkstoff gewechselt
- Die Therapie wurde abgesetzt
- Neue Episode von Hautveränderungen, bei Fortführung der anti-EGFR-Therapie
 - Es trat dieselbe Hautveränderung wie bei der ersten Episode auf.
- Patient Outcome – Ende der Datenerhebung am 02.05.2021
 - lebend
 - verstorben im Rahmen der Grunderkrankung
 - verstorben aus anderen Gründen
 - unbekannt

Alle genannten Parameter wurden in Excel Tabellen eingetragen.

2.4 Statistische Auswertung

Mithilfe der Excel 2019 Basisstatistik und IBM SPSS Statistics Version 25 wurde die statistische Auswertung durchgeführt. Dabei kamen deskriptive Statistiken und explorative Statistiken zur Anwendung. Es wurden Mann-Whitney-U-Tests, Kontingenz-Koeffizienten, Chi-Quadrat-Tests und bei zu geringen Fallzahlen Fisher-Tests verwendet. Die Grafiken bzw. Tabellen wurden sowohl mit Excel, SPSS und Word erstellt.

2.5 Literaturrecherche

Relevante Literatur wurde mithilfe der Online Datenbank PubMed ermittelt. Zusätzlich wurden einige wenige Begriffe versucht, mittels Doc Check (= Medizinlexikon) zu erklären.

3 Ergebnisse

3.1 Studienpopulation

Insgesamt wurden die Daten von 148 Patientinnen und Patienten retrospektiv ausgewertet.

Davon waren 39% (n=58) Frauen und 61% (n=90) Männer (Abbildung 5). Das Alter bei Erstdiagnose der malignen Erkrankung betrug im Durchschnitt 61 Jahre (Standardabweichung: 10,356), wobei dieses bei Frauen bei 61,6 lag, bei Männern bei 60,7.

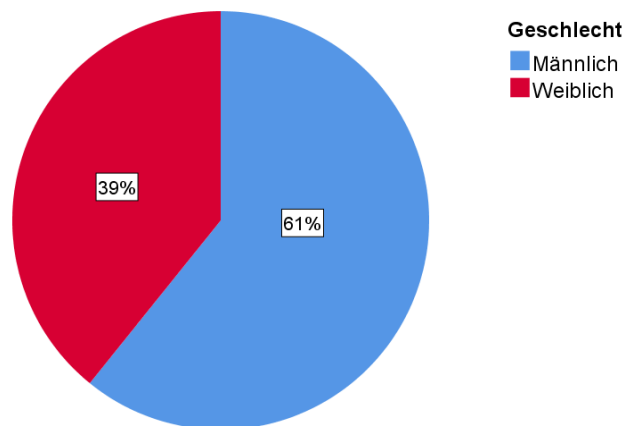


Abbildung 5 - Geschlechterverteilung der Studienpopulation

Von den 148 Patientinnen und Patienten hatten 41% (n=61) ein Lungen/Bronchial-CA, 37% (n=55) ein Colon-CA, 18% (n=26) ein HNSCC, 2,7% (n=4) ein CUP, 0,7% ein Pankreas-CA (n=1) und 0,7% (n=1) ein Nieren-CA. (Abbildung 6)

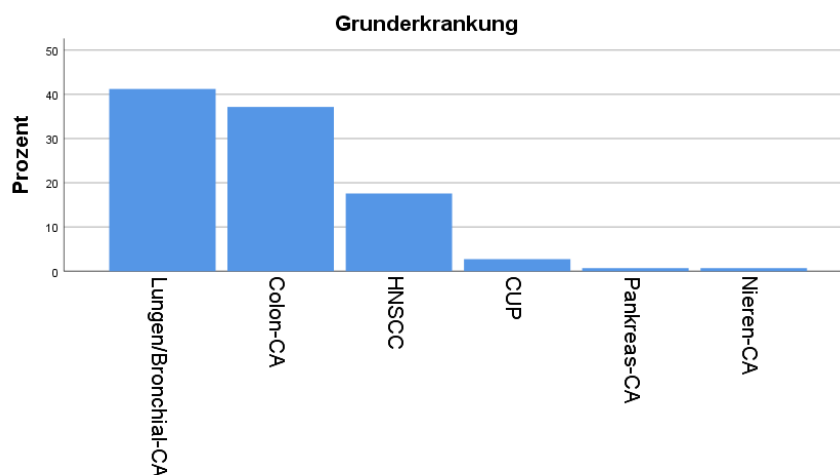


Abbildung 6 - Verteilung der Grunderkrankung

Die Patientinnen und Patienten mussten zumindest einmal im erwähnten Zeitraum in der Ambulanz der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie vorstellig geworden sein. Im Mittel waren die Patientinnen und Patienten 2-mal in der Ambulanz, wobei ein Patient 17-mal im definierten Zeitraum wegen dermatologischer Nebenwirkungen bei anti-EGFR-Therapie vorstellig war (Abbildung 7).

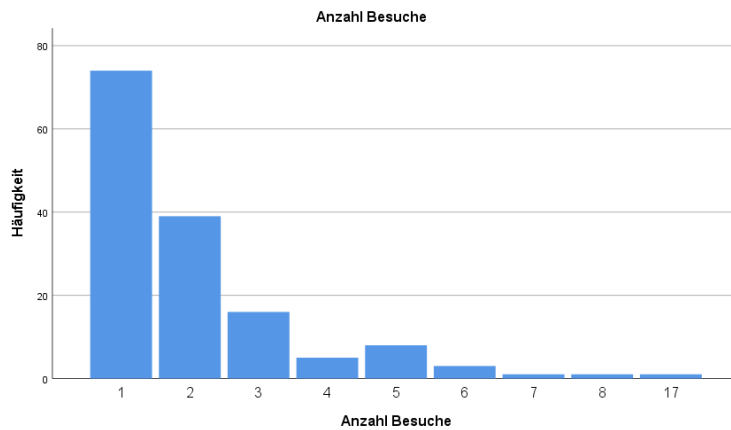


Abbildung 7 - Anzahl der Ambulanzbesuche der Studienpopulation

Von den angewendeten EGFR-Therapeutika wurde Cetuximab mit einer Häufigkeit von 38,5% (n=57) am öftesten verabreicht.

Danach folgten Erlotinib mit 29,7% (n=44), Panitumumab mit 19,6% (n=29), Afatinib mit 9,5% (n=14) und Gefitinib mit 2,7% (n=4). (Abbildung 8)

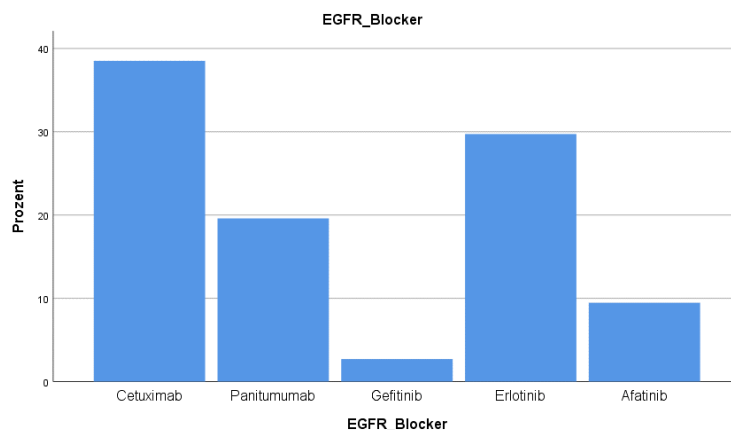


Abbildung 8 - Häufigkeitsverteilung der EGFR-Blocker in der beobachteten Studienpopulation

Panitumumab wurde im vorliegenden Patientenkollektiv ausschließlich beim Colon-CA angewendet (29 Fälle), Afatinib ausschließlich bei Lungen/Bronchial-CA (14 Fälle), ebenso Gefitinib (4 Fälle). Von den 44 Patientinnen und Patienten, die Erlotinib erhielten, hatten 40 ein Lungen/Bronchial-CA, die restlichen je ein Colon-, HNSCC, Pankreas –und Nieren CA. Cetuximab wurde in je 25 Fällen bei Colon-CA und HNSCC angewendet, weiters bei CUP (4 Fälle) und bei Lungen/Bronchial-CA (3 Fälle). (Tabelle 11)

EGFR_Blocker		Grunderkrankung						
		Grunderkrankung						
		Lungen/ Bronchial- CA	Colon- CA	HNSCC	CU P	Pankreas -CA	Nieren- CA	
EGFR_ Blocker	Cetuximab	3	25	25	4	0	0	57
	Panitumumab	0	29	0	0	0	0	29
	Gefitinib	4	0	0	0	0	0	4
	Erlotinib	40	1	1	0	1	1	44
	Afatinib	14	0	0	0	0	0	14
Gesamt		61	55	26	4	1	1	148

Tabelle 11 – EGFR-Blocker und Grunderkrankung

3.2 Nebenwirkungen der EGFR-Therapie

Von den 148 Patientinnen und Patienten zeigten 83.8% (n=124) papulopustulöse Hautveränderungen, 31.8% (n=47) eine Xerosis cutis, 11,5% (n=17) hatten Mundschleimhautveränderungen, 9,5% (n=14) eine Paronychie und 2,7% (n=4) eine Alopezie.

Die papulopustulösen Veränderungen, zeigten sich bei 87,9% (n=109) im Gesicht, bei 62.9% (n=78) am Stamm und bei 37.1% (n=46) an den Extremitäten (Tabelle 12).

	Häufigkeit*	Prozent*
Papulopustulöse Hautveränderungen	124	83.3%
Gesicht	109	87.9%
Stamm	78	62.9%
Extremitäten	46	37.1%
Xerosis cutis	47	31.8%
Alopezie	4	2.7%
Paronychie	14	9.5%
Mundschleimhaut- Veränderung	17	11.5%

Tabelle 12 – Nebenwirkungen der Anti-EGFR Therapie

Die Zeitspanne bis zum Auftreten von dermatologischen Nebenwirkungen nach Therapiebeginn mit dem EGFR Blocker betrug im Mittelwert 9 und im Median 4 Wochen. (Standard-Abweichung: 14,4) (Abbildung 9).

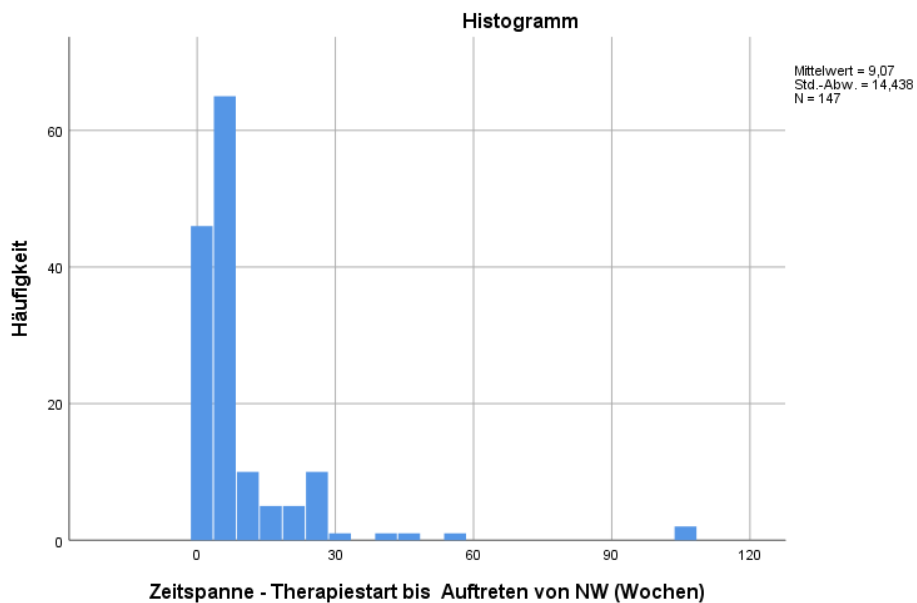


Abbildung 9 - Zeitspanne Therapiebeginn bis zum Auftreten von dermatologischen Nebenwirkungen

3.3 Nebenwirkungen der EGFR-Therapie und deren Therapie

Insgesamt zeigte sich bei 58,1% der Patientenschaft (86 Personen) ein sehr gutes bis gutes Ansprechen auf die angewendeten Therapien der aufgetretenen dermatologischen Nebenwirkungen. Folgende lokale Therapien wurden zur Behandlung der dermatologischen Nebenwirkungen bei Anti-EGFR Therapie angewendet: Rückfettung, topische Steriode, Antibiotika, Azole, lokale Retinoide und Benzoylperoxid.

Systemisch erhielten die Patientinnen und Patienten vor allem Antihistaminika und Antibiotika. Von den 74 Patientinnen und Patienten, die eine Antibiotika-Therapie erhielten, bekamen 74,3% (n=55) diese systemisch und 25,7% (n=19) lokal (es waren jedoch auch überlappende Therapien möglich) (Abbildung 10, Tabelle 13).

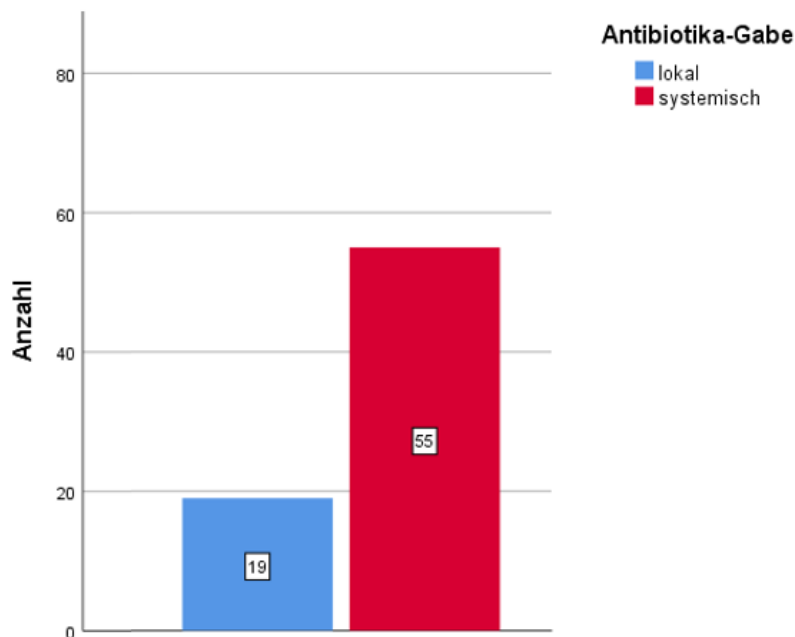


Abbildung 10 - Antibiotikatherapie der Anti-EGFR-Nebenwirkungen

Antibiotika	Per os
Doxycycline	13
Minocycline (Minostad)	31
Erythromycin	1
Lymecyclin	4
Fluorchinolone	1
Fusidinsäure	0
Cephalosporinen	8
Clindamycin	1
Metronidazol	0
Summe	59

Tabelle 13 – Systemische Antibiotika bei Anti-EGFR Nebenwirkungen

Nach Auftreten einer dermatologischen Nebenwirkung wurde die Therapie ohne Änderung der Dosierung in 41,9% (n=62) der Fälle fortgeführt, in 20,3 % (n=30) wurde sie in reduzierter Dosis fortgeführt. Bei 5,4% (n=8) wurde die Therapie mit einem anderen Präparat fortgesetzt und bei 32,4% (n=48) wurde die anti-EGFR-Therapie abgebrochen (Abbildung 11).

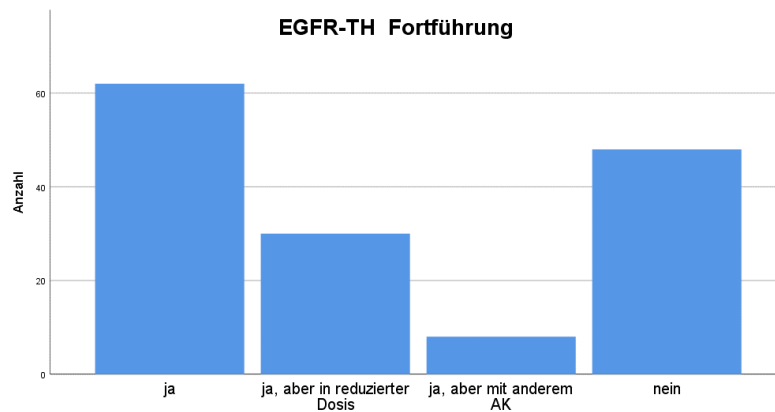


Abbildung 11 - Fortsetzung der Anti-EGFR Therapie nach Auftreten von Nebenwirkungen

In 40,8% (n=42) der Fälle kam es nach Fortsetzen der Therapie erneut zu Hautveränderungen. (Abbildung 12)

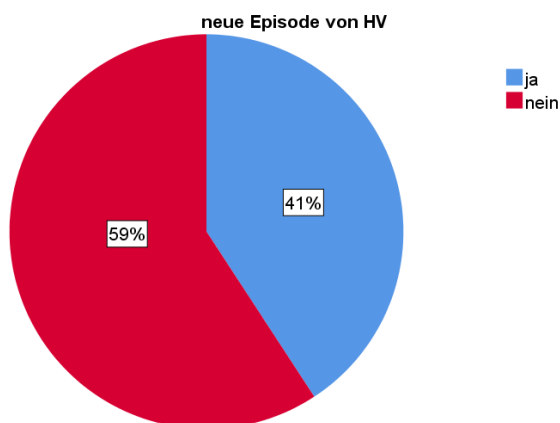


Abbildung 12 - Neue Episode von Hautveränderungen nach Fortführung der anti EGFR-Therapie

78,6% (n=33) aller 42 Patientinnen und Patienten, welche nach Abklingen der ersten dermatologischen Nebenwirkungen unter Fortführung der anti-EGFR Therapie neuerlich Hautveränderungen entwickelten, zeigten dieselben Veränderungen wie beim ersten Auftreten.

Zum Zeitpunkt des Follow-up Endes (s.o.) lebten 31,1% der Patientinnen und Patienten (n=46), 57,4% (n=85) waren verstorben und bei 11,5% (n=17) konnte kein Follow-up erhoben werden (Abbildung 13).

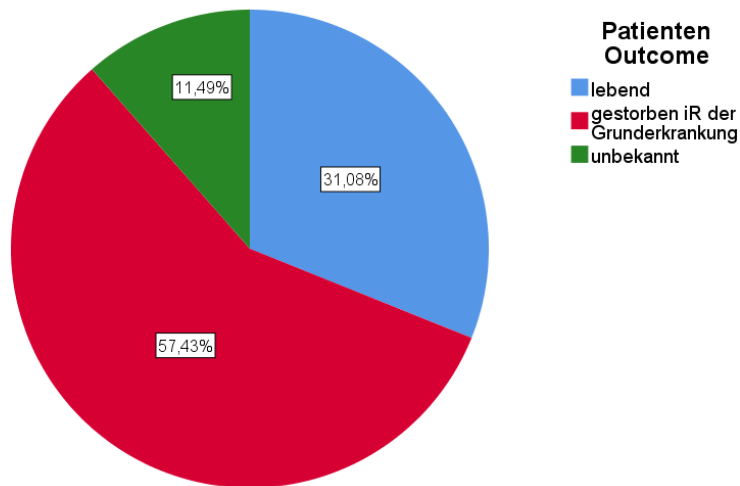


Abbildung 13 – Patient Outcome

3.4 Untersuchung von möglichen Zusammenhängen bzgl. Überleben

3.4.1 Zeitspanne bis zum Auftreten von Nebenwirkungen und Patient Outcome

Die Untersuchungen bezüglich Zeitspanne bis zum Auftreten von Nebenwirkungen und Survivalstatus zeigen keinerlei Signifikanzen. (Mann-Whitney-Test: Cetuximab: $p=0.934$; Panitumumab: $p=0.181$; Erlotinib: $p=0.240$; Afatinib: $p=0.667$).

Die Berechnungen zum Überleben im Bezug Zeitspanne und jeden einzelnen EGFR-Blocker und dessen Nebenwirkungen zeigten ebenfalls keine Signifikanzen.

Für Panitumumab zeigte sich ein höherer mittlerer Rang in der Gruppe der Verstorbenen (14.71 vs. 10.82). Das heißt, dass rein deskriptiv die Zeitspanne bis zum Auftreten von Nebenwirkungen in der Gruppe der Verstorbenen höher ist. Allerdings zeigten sich p-Werte über 0.05, was wiederum bedeutet, dass auch hier sich keine Signifikanz zeigte.

3.4.2 Survivalstatus und Art der Nebenwirkung

Es konnte sowohl insgesamt (Fisher-Test: papulopustulöse Hautveränderungen $p=0.792$; Xerosis Cutis: $p=0.846$; Alopezie: $p=1.000$; Paronychie: $p=0.138$; Mundschleimhaut-Veränderung: $p=0.418$), als auch für keinen einzelnen der verwendeten EGFR Blocker ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer bestimmten Nebenwirkung und dem Patient Outcome gefunden werden (Fisher-Test: Cetuximab: $p=0.370$; Panitumumab: $p=1.000$; Erlotinib: $p=1.000$; Afatinib: $p=1.000$). (Abbildung 14)

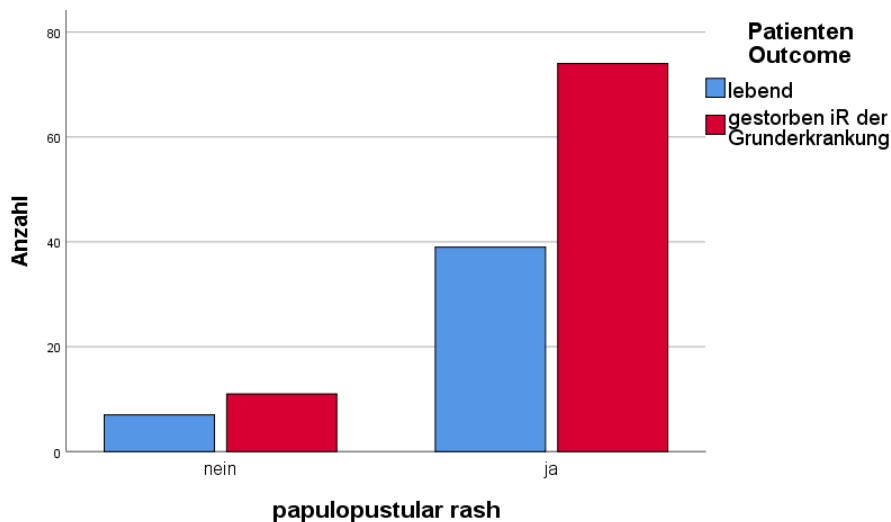


Abbildung 14 – Patient Outcome beim Auftreten von papulopustulösen Hautveränderungen

3.4.3 Orale Antibiotikagabe und Patienten Outcome

Bei Patientinnen und Patienten, die eine systemische Antibiotika Therapie zur Behandlung der dermatologischen Nebenwirkung erhielten, ergaben sich bezüglich Patienten Outcome ebenfalls keine Signifikanzen. (Fisher Tests: Cetuximab: $p=1.000$; Panitumumab: $p=0.677$; Erlotinib: $p=1.000$; Afatinib: $p=0.192$)

3.4.4 Fortführung der anti-EGFR-Therapie:

Es zeigte sich eine Signifikanz ($p= 0.011$) bezüglich Patienten Outcome und Auftreten von neuerlichen dermatologischen Nebenwirkungen nach Fortführung der anti-EGFR Therapie.

Es überlebten 48,7%, wenn Patientinnen und Patienten eine erneute Episode von Hautveränderungen gehabt haben. Im Gegensatz dazu überlebten nur 23,1%, wenn bei fortgeführter EGFR-Therapie keine erneute Episode von Hauterscheinungen auftrat (Abbildung 15).

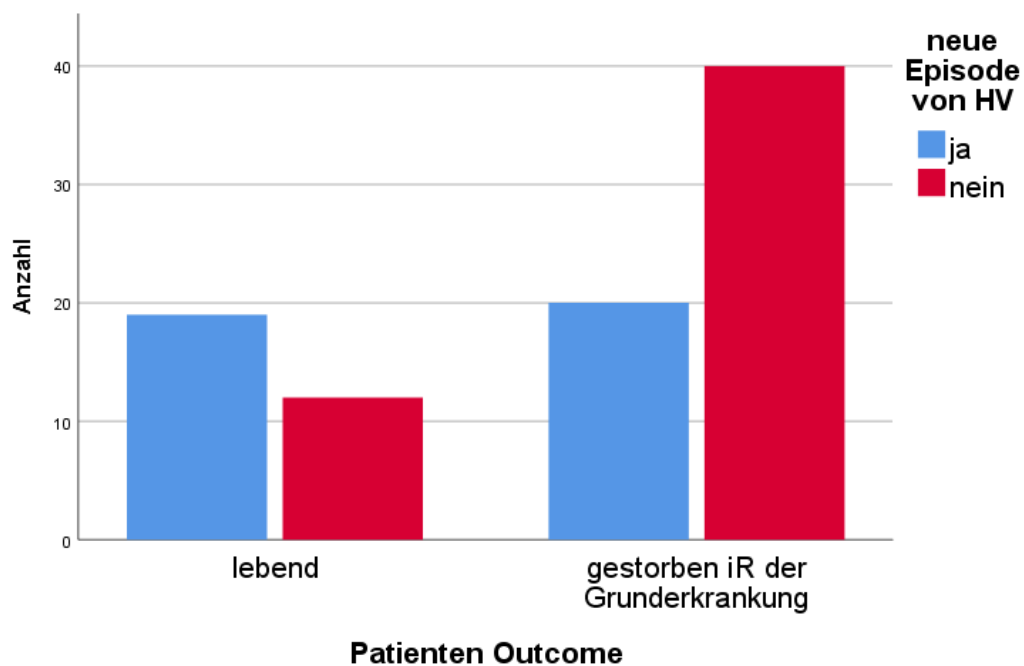


Abbildung 15 - Patient Outcome aufgeteilt, ob es eine erneute Episode von Hautveränderungen gab bei Fortführung der anti-EGFR-Therapie

Bei der Untersuchung der Signifikanzen bzgl. Survivalstatus, erneuter Episode nach Fortsetzung der Therapie und einzelner Substanzen zeigte sich dann allerdings nur bei Cetuximab ein signifikanter Zusammenhang. Personen die eine erneute Episode unter Cetuximab aufweisen, weisen ein besseres Überleben auf. Der p-Wert beträgt 0.034. In den übrigen Gruppen zeigen sich keine Signifikanzen.

4 Diskussion

EGFR-Inhibitoren sind häufig eingesetzte zielgerichtete antineoplastische Substanzen, die heute vor allem in der Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms, des Colonkarzinoms sowie in der Behandlung von Kopf-Hals Tumoren einen fixen Bestandteil darstellen. Der EGFR ist ein wichtiger Regulator der kutanen Homöostase indem er zahlreiche komplexe Vorgänge in der Haut beeinflusst. Dabei ist vor allem die Beeinflussung des Wachstums der basalen Keratinozyten hervorzuheben. Zudem wird EGFR in Schweiß- und Talgdrüsen exprimiert und kommt im Endothel der Kapillaren der Dermis vor [73, 82]. Weiters konnte in einer rezenten Publikation gezeigt werden, dass ein intakter EGFR/ERK (extracellular-signal regulated kinases) Signalweg während der De-Novo Entwicklung von Haaren unbedingt notwendig ist, um die Integrität der Hautbarriere sicherzustellen und eine Invasion durch kommensale Hautkeime (Standortflora) mit der Entwicklung von Entzündungsreaktionen zu verhindern. Ein Fehlen bzw. vermindertes Vorhandensein von EGFR in der Epidermis führt somit zu einem Überwuchern der Mikrobiota und Eindringen von Keimen in die Haut – speziell von *Staphylococcus aureus*. Dies führt wiederum zu Entzündungsreaktionen, welche den inflammatorischen Vorgängen bei der atopischen Dermatitis ähneln [91]. Medikamentöse Hemmung der in zahlreichen soliden Tumoren überexprimierten EGF-Rezeptoren führt damit konsequenterweise zu einem ganz typischen Nebenwirkungsspektrum an der Haut.

Vorrangiges Ziel der vorliegenden Arbeit war es, das dermatologische Nebenwirkungsspektrum von Patientinnen und Patienten, welche mit EGFR Inhibitoren behandelt wurden und an der Univ. Klinik für Dermatologie und Venerologie der Medizinischen Universität Graz wegen dieser Nebenwirkungen im Zeitraum 1.5. 2004 bis 07.04. 2019 vorstellig wurden, zu untersuchen bzw. zu definieren und einen Vergleich mit den bisher bekannten Daten herzustellen.

Von den 148 analysierten Patientinnen und Patienten waren 39% Frauen und 61% Männer, wobei das Durchschnittsalter bei Erstdiagnose der malignen Erkrankung 61 Jahre betrug. Die beiden häufigsten Grunderkrankungen, weshalb EGFR

Inhibitoren in der untersuchten Patientenpopulation verabreicht wurden, waren das nicht-kleinzellige Lungen Karzinom sowie das kolorektale Karzinom. Für beide Karzinomtypen gilt, dass Männer ein höheres Risiko als Frauen haben, an diesen Karzinomen zu erkranken. Dies erklärt damit auch die zahlenmäßige Überlegenheit der männlichen Population in unserer Patientengruppe. Auf das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom entfallen z.B. jährlich in Deutschland derzeit ungefähr 36000 Neuerkrankungsfälle auf Männer und 21000 Neuerkrankungsfälle auf Frauen, d.h. auf ca. 63% der Männer und 37% der Frauen [92].

Im Jahr 2016 wurden in Deutschland 58.290 Neuerkrankungen für das kolorektale Karzinom registriert. Davon waren 32300 Männer (55%) und 25990 Frauen (45%) [93].

Grundsätzlich spiegelt daher die Altersverteilung in der untersuchten Patientenpopulation in etwa die derzeit vorhandene epidemiologische Situation in der Geschlechterverteilung für das nicht-kleinzellige Lungen Karzinom und das kolorektale Karzinom wider. Ähnliches gilt auch für die Gruppe der Tumore, die in der Patientenpopulation der vorliegenden Studie am dritthäufigsten vorkamen, nämlich der Plattenepithelkarzinome des Kopf- und Halsbereiches. Denn für diese Karzinome gilt, dass Männer ein zwei - bis viermal so hohes Risiko haben, daran zu erkranken, wie Frauen [94].

Interessant ist auch, dass in einer vom Studiendesign her sehr ähnlich durchgeführten Untersuchung von Braden et al. die Prozentverteilung zwischen Frauen und Männern fast identisch ist wie in dieser Studie. Hier wurden allerdings der zeitliche Verlauf und die Lokalisation des Auftretens der EGFR induzierten papulopustulösen Hautveränderungen im Vergleich zu assoziierten bakteriellen Superinfektionen untersucht. An dieser Studie von Braden et al. nahmen 60% Männer und 40% Frauen teil [95]. Die Gesamtzahl der Patientinnen und Patienten betrug 157, in unserer Studie 148. Das Alter der Patientinnen und Patienten in dieser Studie betrug im Durchschnitt 57.8 ± 11.9 (SD) und ist somit auch dem Durchschnittsalter in unserer Untersuchung mit 61 Jahren sehr ähnlich.

Auch der in der vorliegenden Arbeit analysierte Zeitraum von Beginn der Anti-EGFR Therapie bis zum Auftreten der ersten kutanen Nebenwirkungen ähnelt mit einem Durchschnittswert von 9 Wochen und einem Median von ca. 4 Wochen den

Angaben aus der Literatur. In der bereits erwähnten Studie von Braden et al. war die durchschnittliche Dauer bis zum Auftreten von dermatologischen Nebenwirkungen unter EGFR –Therapie mit 1,5 Wochen allerdings deutlich geringer als in unserer Studie [95]. In einer Arbeit von Bouchée et al. wurde gezeigt, dass mehr als die Hälfte der Patientinnen und Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom, die mit Panitimumab behandelt wurden, bereits nach ca. 2 Wochen papulopustulöse Hautveränderungen hatten, nach zwei Monaten lag die Rate der Betroffenen bei 74,7% [96]. In einer Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2010 ist für das Auftreten von papulopustulösen Exanthenen eine Zeitspanne von einigen Tagen bis ca. 3 Wochen angegeben, die Xerosis cutis beginnt laut Gerber et al. in den ersten Behandlungsmonaten und Nagelveränderungen ab dem 20. Tag bis zum 6. Monat [34]. Die Daten aus der Literatur sind daher insgesamt auf jeden Fall mit unseren Ergebnissen vergleichbar, der höhere Mittelwert lässt sich in erster Linie dadurch erklären, dass die Berechnungen der Zeitspanne bis zum Auftreten von Nebenwirkungen für alle dermatologischen Nebenwirkungen gemeinsam (und nicht aufgelistet in einzelne Nebenwirkungen) erfolgte. Denn es hatten von allen gelisteten einzelnen Nebenwirkungen (einige Patienten hatten mehrere Nebenwirkungen) 60% der Patientenschaft papulopustulöse Veränderungen und ca. 40% Nebenwirkungen in Form von Xerosis cutis, Paronychie, Mundschleimhautveränderungen oder Alopezie.

Ein mittlerweile bekanntes Faktum ist, dass die akneiformen Hautveränderungen die häufigste und die Lebensqualität der betroffenen Patientinnen und Patienten am meisten beeinflussende Nebenwirkung der EGFR Therapie darstellen [97]. Diese akneiformen Nebenwirkungen treten unter Cetuximab bei 80 bis 90% [98] unter Gefitinib bei 39 bis 75% [99], unter Erlotinib bei 79% [100] und unter Panitimumab bei 68 bis 100% [101] der Patientenschaft auf.

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass 83,8 % der Patientinnen und Patienten papulopustulöse Hautveränderungen zeigten. Diese stellten also auch in unserem Patientengut den größten Anteil aus dem gesamten analysierten dermatologischen Nebenwirkungsspektrum unter anti-EGFR Therapien dar. Unsere Daten sind daher wiederum durchaus mit zahlreichen Untersuchungen

aus der Literatur vergleichbar. In einer Studie von Senay A et al. (2020) zeigten z.B. 75% der mit Panitumumab und 100% der mit Cetuximab behandelten Personen ein papulopustulöses Exanthem. Auch in Bezug auf Verteilung der Hautläsionen wurden in dieser Arbeit ähnliche Ergebnisse wie in unserer Studie gefunden [102]. Dort zeigte sich - wie auch bei uns - dass papulopustulöse Läsionen im Gesicht am häufigsten und am Stamm am zweithäufigsten auftraten. Auch in unserer Studie war das Gesicht mit ca. 88% fast immer betroffen, der Stamm mit ca. 63% etwas weniger häufig. In einer Studie von Yalici-Armagan et al. hatten Patientinnen und Patienten ein sehr ähnliches Verteilungsmuster der papulopustulösen Veränderungen, allerdings zeigte sich in dieser Studie, in der nur Daten von 39 Patientinnen und Patienten analysiert wurden, insgesamt ein weniger häufiges Auftreten papulopustulöser Hautveränderungen [103]. Nikolaou et al. hingegen konnten zeigen, dass in ihrer Patientenpopulation 74 von 95 Patientinnen und Patienten (78%) papulopustulöse Hautveränderungen unter EGFR-Inhibitortherapie entwickelten; diese Daten sind daher ebenfalls unseren Ergebnissen sehr ähnlich. Allerdings waren in dieser griechischen Studie Paronychien etwa dreimal so häufig vertreten wie in den vorliegenden Untersuchungen [81].

Die Behandlung der dermatologischen Nebenwirkungen unserer Patientenpopulation erfolgte mit rückfettenden Therapien, Steroiden und Antibiotika. In Übersichtsarbeiten in der Literatur wird ebenfalls eine antibakterielle, antientzündliche und austrocknende Therapie mittels topischer Antibiotika und antiseptischer Waschlotionen zur Behandlung von leichten akneiformen Hautveränderungen empfohlen [104, 105]. Bei moderaten und schwereren Verläufen sollten auch systemische Antibiotika eingesetzt werden, wenn es durch die Therapie aus topischen Antibiotika und Steroidexterna zu keiner ausreichenden Besserung kommt. Diese weisen neben ihrer antimikrobiellen Wirkung auch häufig einen antientzündlichen Paraeffekt auf, d.h., dass aufgrund der Tatsache, dass eine Antibiotikatherapie eingeleitet wird, nicht unbedingt auf eine primär bakterielle Genese der Hauterscheinungen rückzuschließen ist. Die Therapie dürfte viel eher einen primär immunologischen Reaktionsmechanismus am Haarfollikel günstig beeinflussen [104, 105] Bei

schwereren Verläufen wird auch der Einsatz von systemischen Antibiotika empfohlen und zwar dann, wenn die Kombinationstherapie aus einem Steroidexternum und einem topischen Antibiotikum nicht zum gewünschten Therapieerfolg führt. Diese Therapie kann dann, je nach Schwere des klinischen Bildes auch über einen längeren Zeitraum (mehrere Wochen) durchgeführt werden. Immer wieder wird der Einsatz von systemischen Antibiotika bereits zu Beginn der EGFR-Inhibitortherapie empfohlen, um das Entstehen von schweren und ausgedehnten Hautveränderungen zu verhindern [106, 107]. In der vorliegenden Studie erhielten 55 Patientinnen und Patienten mit papulopustulösen Hautveränderungen, also ca. 74%, eine systemische Antibiotikatherapie. Davon wurde in den meisten Fällen Minocyclin und seltener Doxycyclin verabreicht. Es gab jedoch in unserer Patientenpopulation keine Patientin und keinen Patienten, welcher schon seit Beginn der EGFR Therapie auch ein systemisches Antibiotikum erhielt, also eine prophylaktische Antibiotikagabe erhielt und dann trotzdem wegen kutaner Nebenwirkungen der anti-EGFR Therapie bei uns vorstellig wurde.

Das Auftreten einer Xerosis cutis innerhalb von Wochen bis Monaten unter anti-EGFR Therapie wird in der Literatur mit ca. 35% als zweithäufigste Nebenwirkung angegeben [108]. Auch in unserer Patientenpopulation war die Xerosis cutis mit einem Anteil von fast 32% nach den papulopustulösen Hautveränderungen am zweithäufigsten vertreten. Da diese Austrocknung der Haut auch mit schmerzhaften Fissuren und Rhagadenbildung einhergeht, führt sie oftmals zu einer noch größeren Beeinträchtigung der Lebensqualität der Patientinnen und Patienten als papulopustulöse Hautveränderungen [109]. Daher sollten Patientinnen und Patienten vor Therapiebeginn mit einem EGFR-Blocker auf jeden Fall auf diese Nebenwirkung hingewiesen werden und dann bei Auftreten mittels optimaler Hautpflege behandelt werden.

Bei ca. 10 - 20% der Patientenschaft kommt es innerhalb der ersten Wochen bis Monate (20. Tag bis 6. Monat) zu Schädigungen am Nagelorgan und zu Veränderungen der distalen Finger und Zehen [110]. In unserer Klinik hatte ca. ein Zehntel der Patientinnen und Patienten, die wegen dermatologischer Nebenwirkungen unter anti-EGFR Therapie vorstellig wurden, Veränderungen am

Nagelorgan. Damit ist auch diese Nebenwirkung nicht zu vernachlässigen, da durch Schwellung und Schmerzen im Bereich der Finger und Nägel die täglichen Aktivitäten stark beeinträchtigt werden können. Dies wurde auch in der bereits erwähnten Studie von Nikolaou et al. postuliert. Hier zeigten die Autorinnen und Autoren, dass Paronychien in ihrem Patientengut die herausforderndste Nebenwirkung unter allen anti-EGFR Nebenwirkungen für Patientinnen und Patienten darstellten und in 21% der Fälle zu einem Therapieabbruch der EGFR-Inhibitor Therapie führten [81]. Daher ist auch hier die frühzeitig einsetzende Therapie unbedingt notwendig [105].

Auch an den Schleimhäuten wurden immer wieder Veränderungen unter EGFR-Inhibitor Therapien beschrieben, wie das Auftreten einer Mukositis oder Stomatitis, oraler Aphthen oder Ulzerationen an der Nasenschleimhaut. In unserer Untersuchung des Nebenwirkungsspektrums bei anti-EGFR Therapie fanden wir Mundschleimhautveränderungen – meist in Form von kleinen Aphthen oder Ulzerationen - in 11,5 % der Fälle. Grundsätzlich sind Nebenwirkungen an der Mundschleimhaut seltener als andere Hautnebenwirkungen unter anti-EGFR Therapie. Für Erlotinib wird z.B. eine Frequenz zwischen 8 und 20% für das Auftreten einer Mukositis angegeben, für Gefitinib zwischen 17 und 24%. Zu erwähnen ist jedoch vor allem, dass kaum schwere oder sehr schwere Mundschleimhautveränderungen unter anti-EGFR Therapien auftreten. Nur in vereinzelten Fällen wird eine geringe Dosismodifikation der anti-EGFR Therapie wegen Mundschleimhautveränderungen erforderlich sein [111].

In einem nur ganz kleinen Prozentsatz (2,7%; 4 Patientinnen und Patienten) trat in der vorliegenden Studie eine Alopezie auf. Aus Angaben in der Literatur geht hervor, dass eine Alopezie in ca.6% der Fälle unter Therapie mit Erlotinib und bei ca. 5% der mit Cetuximab behandelten Patientinnen und Patienten auftritt. Daher liegt der in unserer Patientenpopulation eruierte Prozentsatz etwas unter den Daten aus der Literatur. Die Alopezie kann auch von Änderungen der Haarstruktur und der Haarfarbe begleitet sein. Solche Veränderungen treten in der Regel ca.2-5 Monate nach Therapiebeginn auf und werden bedingt durch die Blockade des Haarwachstumszyklus von der Anagen – in die Telogenphase [112].

Es ist mittlerweile hinlänglich bekannt, dass das Auftreten von EGFR-Inhibitor-assoziierten papulopustulösen Hautveränderungen Aufschlüsse auf das Therapieansprechen gibt und damit auch einen prognostischen Marker darstellt [78, 113, 114]. So konnten z.B. Hong-bing Liu et al. zeigen, dass das Auftreten der papulopustulösen Hautveränderungen nach EGFR-Tyrosinkinaseinhibitor-Behandlung ein effizienter Marker ist, um das Ansprechen auf diese Therapie bei nicht kleinzelligem Lungenkarzinom vorherzusagen. Patientinnen und Patienten mit diesen Hautveränderungen hatten ein längeres progressionsfreies Überleben sowie ein insgesamt längeres Überleben [78]. Zusätzlich konnte auch gezeigt werden, dass der Schweregrad der kutanen Nebenwirkungen in der Regel mit dem Ansprechen auf den Tumor korreliert [115–117]

Da es - wie bereits erwähnt – mittlerweile zahlreiche Untersuchungen zum Zusammenhang zwischen Patientenoutcome und Auftreten der papulopustulösen Hautveränderungen unter anti-EGFR Therapie gibt, wurde diese Fragestellung in der vorliegenden Untersuchung - mit einem anderen Studiendesign – nicht vorrangig untersucht.

Ein weiterer – wenn auch für diese Arbeit eher zweitrangiger - Aspekt war es aber, die unterschiedlichen dermatologischen Nebenwirkungen in Bezug auf Patientenoutcome zu analysieren. Es konnte jedoch sowohl insgesamt, als auch für keinen der verwendeten EGFR Blocker ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer bestimmten Nebenwirkung und dem Patientenoutcome eruiert werden. Allerdings ist zu erwähnen, dass aufgrund von nicht vorliegenden Daten (wie z.B. des Todesdatums der meisten Patientinnen oder Patienten) in den statistischen Analysen auf Verfahren wie Kreuztabellen und Fisher-Tests ausgewichen werden musste, da es sich bei den Variablen um nominal skalierte Werte handelte. Diese Analysen sind für Survivaldaten nur bedingt geeignet, daher müssen die Berechnungen bzgl. Survival insgesamt sehr vorsichtig interpretiert werden. In einer sehr aufschlussreichen Studie von Zhang Y et al. konnte gezeigt werden, dass unterschiedliche Mäuselinien (C57BL/6 und FVB/N Mäuse) nach Gabe von Gefitinib unterschiedliche Hautnebenwirkungen (bzw. Nebenwirkungen am Fell) entwickelten und auch signifikante Unterschiede im Überleben zeigten. Die Autorinnen und Autoren postulierten daher, dass bei gleicher Dosis von Gefitinib bei unterschiedlichen Maustypen unterschiedliche

Nebenwirkungen an der Haut (und auch an anderen Organen) auftreten können, was sich wiederum in Unterschieden im Survivalstatus der Mäuse zeigte. Dies könnte möglicherweise darauf hindeuten, dass auch unterschiedliche „Patiententypen“ unterschiedliche Hautnebenwirkungen entwickeln könnten, was wiederum Rückschlüsse auf die Wirksamkeit der anti-EGFR-Therapie und das Überleben bei einzelnen Patientinnen und Patienten zulassen würde [118].

In unserer Studie zeigten sich – vorbehaltlich der notwendigen sehr vorsichtigen Interpretation der Ergebnisse – keinerlei Signifikanzen bezüglich Zeitspanne bis zum Auftreten von Nebenwirkungen unter anti-EGFR Therapie und Survivalstatus, auch nicht für jeden einzelnen EGFR-Blocker und dessen Nebenwirkungen. Für Panitumumab zeigte sich rein deskriptiv, dass die Zeitspanne bis zum Auftreten von Nebenwirkungen unter anti-EGFR Therapie in der Gruppe der Verstorbenen höher ist. Möglicherweise lag hier auch ein verzögertes- bzw. schlechteres - Ansprechen auf die Therapie selbst vor.

In der vorliegenden Arbeit konnte zudem gezeigt werden, dass das Auftreten erneuter Hautnebenwirkungen bei Fortführung einer anti-EGFR-Therapie einen positiven Einfluss auf das Überleben der Patientinnen und Patienten hat ($p=0.011$). Vor allem für Cetuximab ergab sich ein signifikanter Zusammenhang ($p = 0,034$), d.h. dass Personen, die unter Cetuximabtherapie einen neuen Schub an Hautveränderungen aufwiesen, ein besseres Überleben zeigten. Grundsätzlich müssen diese Daten aufgrund der bereits vorhin genannten Tatsachen, aber auch wegen letztendlich geringer Fallzahlen natürlich sehr vorsichtig interpretiert werden. Auch in der Literatur wurde bisher nicht berichtet, dass papulopustulöse Hautveränderungen unter anti-EGFR Therapie nach Anwendung einer z.B. lokalen oder systemischen antibiotischen Therapie abklingen und dann nochmals rezidivieren. Des Weiteren geht aus den retrospektiv analysierten Daten nicht mehr genau hervor, ob die Hautveränderungen tatsächlich völlig abgeklungen waren, oder ob es während der Therapie nochmals zu einer Verschlechterung kam. Insgesamt könnte man jedoch dieses „Wiederauftreten“ – oder die mögliche „Verschlechterung“ der Hautveränderungen doch am ehesten als „stärkere Ausprägung“ eines - bei Cetuximab am häufigsten vorkommenden - papulopustulösen Rushes interpretieren. Damit wäre letztendlich wiederum die Tatsache, dass die Stärke des papulopustulösen Rushes einen prognostischen

Faktor unter anti-EGFR Therapie darstellt, in der vorliegenden Studie für die untersuchten EGFR-Inhibitoren und besonders für Cetuximab bis zu einem gewissen Grad zutreffend.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass das dermatologische Nebenwirkungsspektrum für Patientinnen und Patienten, die unter einer anti-EGFR Therapie standen und diesbezüglich an der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie der Medizinischen Universität Graz in einem Zeitraum von 15 Jahren vorstellig wurden ziemlich genau mit den Daten aus der Literatur übereinstimmt. Papulopustulöse Hautveränderungen traten mit über 83% bei Weitem am häufigsten auf, gefolgt von Xerosis cutis, Mundschleimhautveränderungen und Paronychie. Veränderungen im Sinne einer Alopezie traten in unserer Patientenpopulation nur äußerst selten auf. Auch die Therapie kutaner Nebenwirkungen erfolgte in dem untersuchten Patientengut ähnlich wie in den Literaturangaben.

Bezüglich der Berechnungen der Zusammenhänge unterschiedlicher Fakten und Survivalstatus wurde bereits erwähnt, dass die Daten äußerst vorsichtig interpretiert werden müssen und für die statistischen Auswertungen auf Verfahren ausgewichen werden musste, die für Survivaldaten nur bedingt geeignet sind. Wichtig in diesem Zusammenhang ist auch zu erwähnen, dass durch die anti-EGFR Therapien die Überlebenszeiten oft signifikant verlängert werden können, trotzdem handelt es sich hierbei nicht um kurative Therapien. Eine Kontrollpopulation, die keine Hautveränderungen unter anti-EGFR entwickelte, wurde ganz bewusst nicht gewählt, da primär das dermatologische Spektrum an Nebenwirkungen unter EGFR-Inhibitor-Therapie in einer dermatologischen Patientenpopulation untersucht wurde.

Nichtsdestotrotz sind die genauen Kenntnisse dieser Nebenwirkungen und deren adäquate Therapie äußerst wichtig, da diese auf jeden Fall die Wirksamkeit und Effektivität der Tumortherapie verbessern. Alle Nebenwirkungen an der Haut beeinflussen die Lebensqualität extrem und führen relativ häufig zu Dosismodifikation oder Therapieabbruch. Auch die Aufklärung der Patientin oder des Patienten hinsichtlich aller kutanen Nebenwirkungen vor Therapiebeginn mit

einem anti-EGFR Inhibitor ist unbedingt notwendig. Wie in unserer Patientenpopulation bedingt gezeigt werden konnte und wie auch aus der Literatur zu entnehmen ist, beeinflusst das therapeutische oder prophylaktische Eingreifen bzgl. Nebenwirkungen an der Haut das Überleben der Patientinnen und Patienten nicht. Umgekehrt kann eine Therapie dieser Nebenwirkungen das Patientenoutcome nur verbessern. Denn Patientinnen und Patienten werden ihre antineoplastischen Therapien uneingeschränkt und ohne Dosisanpassungen eher weiter durchführen lassen und auch nicht abbrechen, wenn Nebenwirkungen gut behandelt und erträglich sind. Auch das Faktum, dass die Schwere der Hauttoxizitäten ein wichtiger prognostischer Faktor ist, könnte einigen Patientinnen und Patienten helfen, über einen Therapieabbruch nochmals nachzudenken. Das Erkennen all dieser Hautnebenwirkungen unter anti-EGFR-Therapie und die bereits für zahlreiche Hautnebenwirkungen bestehenden Therapiealgorithmen sollten aufgrund dieser Tatsachen auf jeden Fall in den „Augen und Händen“ von adäquat dafür ausgebildetem Personal, wie Hautärztinnen und Hautärzten und speziell dafür geschultem Pflegepersonal bleiben, zumal ja in den nächsten Jahren durch die Zunahme von zahlreichen neuen immunologischen Therapiestrategien auf alle Fälle mit einer starken Zunahme von „skin toxicities“ zu rechnen ist.

5 Literaturverzeichnis

- ADDIN Mendeley Bibliography CSL_BIBLIOGRAPHY [1] Sigismund S, Avanzato D, Lanzetti L. Emerging functions of the EGFR in cancer. *Mol Oncol* 2018; 12: 3–20.
- [2] Dutta PR, Maity A. Cellular responses to EGFR inhibitors and their relevance to cancer therapy. *Cancer Letters* 2007; 254(2): 165–177.
- [3] Casalini P, Iorio M V., Galmozzi E, et al. Role of HER receptors family in development and differentiation. *J Cell Physiol* 2004; 200(3): 343–350.
- [4] Wilson KJ, Mill C, Lambert S, et al. EGFR ligands exhibit functional differences in models of paracrine and autocrine signaling. *Growth Factors* 2012; 30(2): 107–116.
- [5] Freed DM, Bessman NJ, Kiyatkin A, et al. EGFR Ligands Differentially Stabilize Receptor Dimers to Specify Signaling Kinetics. *Cell* 2017; 171(3): 683-695.e18.
- [6] Lemmon MA, Schlessinger J. Cell signaling by receptor tyrosine kinases. *Cell* 2010; 141(7): 1117–1134.
- [7] Chi S, Cao H, Wang Y, et al. Recycling of the epidermal growth factor receptor is mediated by a novel form of the clathrin adaptor protein Eps15. *J Biol Chem* 2011; 286(40): 35196–35208.
- [8] Yewale C, Baradia D, Vhora I, et al. Epidermal growth factor receptor targeting in cancer: A review of trends and strategies. *Biomaterials* 2013; 34(34): 8690–8707.
- [9] Herbst RS, Shin DM. Monoclonal antibodies to target epidermal growth factor receptor-positive tumors a new paradigm for cancer therapy. *Cancer* 2002; 94(5): 1593–1611.
- [10] Hirsch FR, Scagliotti GV, Mulshine JL, et al. Lung cancer: current therapies and new targeted treatments. *Lancet* 2017; 389(10066): 299–311.
- [11] Gomez GG, Wykosky J, Zanca C, et al. Therapeutic resistance in cancer: microRNA regulation of EGFR signaling networks. *Cancer Biol Med* 2013; 10(4): 192–205.
- [12] Leemans CR, Braakhuis BJ, Brakenhoff RH. The molecular biology of head and neck cancer. *Nat Rev Cancer* 2011; 11(1): 9–22.
- [13] Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004; 350(21): 2129–39.
- [14] Paez JG, Jänne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004; 304(5676): 1497–500.
- [15] Grandis JR, Tweardy DJ. Elevated levels of transforming growth factor alpha and epidermal growth factor receptor messenger RNA are early markers of carcinogenesis in head and neck cancer. *Cancer Res* 1993; 53(15): 3579–84.
- [16] Mayer A, Takimoto M, Fritz E, et al. The prognostic significance of proliferating cell nuclear antigen, epidermal growth factor receptor, and mdr gene expression in colorectal cancer. *Cancer* 1993; 71(8): 2454–2460.

- [17] Del Carmen S, Corchete LA, Gervas R, et al. Prognostic implications of EGFR protein expression in sporadic colorectal tumors: Correlation with copy number status, mRNA levels and miRNA regulation. *Sci Rep* 2020; 10(1): 4662.
- [18] Ciardiello F, Tortora G. EGFR antagonists in cancer treatment. *N Engl J Med* 2008; 358(11): 1160–1174.
- [19] Antwerpes F, Güler I, Ostendorf N. Monoklonaler Antikörper. *Doccheck* 2022; Available at: https://flexikon.doccheck.com/de/Monoklonaler_Antik%C3%B6rper?utm_source=www.doccheck.com&utm_medium=DC%2520Search&utm_campaign=DC%2520Search%2520content_type%253Aall&utm_content=DC%2520Search%2520Monoklonaler%2520Antik%25C3%25B6rper#
- [20] Divgi CR, Welt S, Kris M, et al. Phase I and imaging trial of indium 111-labeled anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody 225 in patients with squamous cell lung carcinoma. *JNCI J Natl Cancer Inst* 1991; 83(2): 97–104.
- [21] Huang SM, Bock JM, Harari PM. Epidermal growth factor receptor blockade with C225 modulates proliferation, apoptosis, and radiosensitivity in squamous cell carcinomas of the head and neck. *Cancer Res* 1999; 59(8): 1935–40.
- [22] Fornasier G, Francescon S, Baldo P. An Update of Efficacy and Safety of Cetuximab in Metastatic Colorectal Cancer: A Narrative Review. *Adv Ther* 2018; 35(10): 1497–1509.
- [23] Pirker R, Pereira JR, von Pawel J, et al. EGFR expression as a predictor of survival for first-line chemotherapy plus cetuximab in patients with advanced non-small-cell lung cancer: analysis of data from the phase 3 FLEX study. *Lancet Oncol* 2012; 13(1): 33–42.
- [24] Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2008; 359(17): 1757–1765.
- [25] Sorich MJ, Wiese MD, Rowland A, et al. Extended RAS mutations and anti-EGFR monoclonal antibody survival benefit in metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Oncol* 2015; 26(1): 13–21.
- [26] Erbitux - Cetuximab. Available at: <https://www.erbitux.com/>
- [27] Van Cutsem E. Challenges in the use of epidermal growth factor receptor inhibitors in colorectal cancer. *Oncologist* 2006; 11(9): 1010–1017.
- [28] Jakobovits A, Amado RG, Yang X, et al. From Xenomouse technology to panitumumab, the first fully human antibody product from transgenic mice. *Nat Biotechnol* 2007; 25(10): 1134–1143.
- [29] Yang XD, Jia XC, Corvalan JR, et al. Eradication of established tumors by a fully human monoclonal antibody to the epidermal growth factor receptor without concomitant chemotherapy. *Cancer Res.* 1999; 59(6): 1236–43.
- [30] Herrera Gómez RG, Saleh K, Mayache L, et al. Panitumumab as an effective maintenance treatment in metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Oral Oncology* 2021; 112: 104984.
- [31] Modest DP, Martens UM, Riera-Knorrenschild J, et al. FOLFOXIRI plus panitumumab as first-line treatment of RAS wild-type metastatic colorectal cancer: The randomized, open-label, phase II VOLFI study (AIO KRK0109). *J Clin Oncol.* 2019; 37(35): 3401–3411.

- [32] Pietrantonio F, Fucà G, Rossini D, et al. FOLFOXIRI-Bevacizumab or FOLFOX-Panitumumab in Patients with Left-Sided RAS/BRAF Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: A Propensity Score-Based Analysis. *Oncologist* 2021; 26(4): 302–309.
- [33] Douillard JY, Siena S, Cassidy J, et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol*. 2010; 28(31): 4697–4705.
- [34] Gerber PA, Buhren BA, Kürle S, et al. Therapie mit Inhibitoren des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors. Spektrum kutaner Nebenwirkungen [Therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors. Clinical spectrum of cutaneous adverse effects]. *Der Hautarzt* 2010; 61(8): 654–661.
- [35] Yang Z, Hackshaw A, Feng Q, et al. Comparison of gefitinib, erlotinib and afatinib in non-small cell lung cancer: A meta-analysis. *Int J Cancer*. 2017; 140(12): 2805–2819.
- [36] European medicines agency. Iressa. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/iressa>
- [37] Dhillon S. Gefitinib: a review of its use in adults with advanced non-small cell lung cancer. *Target Oncol*. 2015; 10(1): 153–170.
- [38] Muhsin M, Graham J, Kirkpatrick P. Gefitinib. *Nat Rev Drug Discov*. 2003; 2(7): 515–516.
- [39] Lee CK, Brown C, Gralla RJ, et al. Impact of EGFR inhibitor in non-small cell lung cancer on progression-free and overall survival: a meta-analysis. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2013; 105(9): 595–605.
- [40] Noronha V, Patil VM, Joshi A, et al. Gefitinib Versus Gefitinib Plus Pemetrexed and Carboplatin Chemotherapy in EGFR -Mutated Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2020; 38(2): 124–136.
- [41] Rawluk J, Waller CF. Gefitinib. *Cancer Res*. 2018; 211: 235-246.
- [42] Cohen MH, Johnson JR, Chen YF, et al. FDA drug approval summary: erlotinib (Tarceva) tablets. *Oncologist*. 2005; 10(7): 461–466.
- [43] Wu FZ, Song JJ, Zhao ZW, et al. The efficacy and safety of erlotinib compared with chemotherapy in previously treated NSCLC: A meta-analysis. *Math Biosci Eng*. 2019; 16(6): 7921–7933.
- [44] Abdelgalil AA, Al-Kahtani HM, Al-Jenoobi FI. Erlotinib. *Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol*. 2020; 45: 93–117.
- [45] Wu YL, Zhou C, Liam CK, et al. First-line erlotinib versus gemcitabine/cisplatin in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: Analyses from the phase III, randomized, open-label, ENSURE study. *Ann Oncol*. 2015; 26(9): 1883–1889.
- [46] Wen F, Zheng H, Zhang P, et al. OPTIMAL and ENSURE trials-based combined cost-effectiveness analysis of erlotinib versus chemotherapy for the first-line treatment of Asian patients with non-squamous non-small-cell lung cancer. *BMJ Open* 2018; 8(4): e020128.

- [47] Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012; 13(3): 239–246.
- [48] [1] Sigismund S, Avanzato D, Lanzetti L. Emerging functions of the EGFR in cancer. *Mol Oncol* 2018; 12: 3–20.
- [2] Dutta PR, Maity A. Cellular responses to EGFR inhibitors and their relevance to cancer therapy. *Cancer Letters* 2007; 254(2): 165–177.
- [3] Casalini P, Iorio M V., Galmozzi E, et al. Role of HER receptors family in development and differentiation. *J Cell Physiol* 2004; 200(3): 343–350.
- [4] Wilson KJ, Mill C, Lambert S, et al. EGFR ligands exhibit functional differences in models of paracrine and autocrine signaling. *Growth Factors* 2012; 30(2): 107–116.
- [5] Freed DM, Bessman NJ, Kiyatkin A, et al. EGFR Ligands Differentially Stabilize Receptor Dimers to Specify Signaling Kinetics. *Cell* 2017; 171(3): 683-695.e18.
- [6] Lemmon MA, Schlessinger J. Cell signaling by receptor tyrosine kinases. *Cell* 2010; 141(7): 1117–1134.
- [7] Chi S, Cao H, Wang Y, et al. Recycling of the epidermal growth factor receptor is mediated by a novel form of the clathrin adaptor protein Eps15. *J Biol Chem* 2011; 286(40): 35196–35208.
- [8] Yewale C, Baradia D, Vhora I, et al. Epidermal growth factor receptor targeting in cancer: A review of trends and strategies. *Biomaterials* 2013; 34(34): 8690–8707.
- [9] Herbst RS, Shin DM. Monoclonal antibodies to target epidermal growth factor receptor-positive tumors a new paradigm for cancer therapy. *Cancer* 2002; 94(5): 1593–1611.
- [10] Hirsch FR, Scagliotti GV, Mulshine JL, et al. Lung cancer: current therapies and new targeted treatments. *Lancet* 2017; 389(10066): 299–311.
- [11] Gomez GG, Wykosky J, Zanca C, et al. Therapeutic resistance in cancer: microRNA regulation of EGFR signaling networks. *Cancer Biol Med* 2013; 10(4): 192–205.
- [12] Leemans CR, Braakhuis BJ, Brakenhoff RH. The molecular biology of head and neck cancer. *Nat Rev Cancer* 2011; 11(1): 9–22.
- [13] Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004; 350(21): 2129–39.
- [14] Paez JG, Jänne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004; 304(5676): 1497–500.
- [15] Grandis JR, Tweardy DJ. Elevated levels of transforming growth factor alpha and epidermal growth factor receptor messenger RNA are early markers of carcinogenesis in head and neck cancer. *Cancer Res* 1993; 53(15): 3579–84.
- [16] Mayer A, Takimoto M, Fritz E, et al. The prognostic significance of proliferating cell nuclear antigen, epidermal growth factor receptor, and mdr gene expression in colorectal cancer. *Cancer* 1993; 71(8): 2454–2460.
- [17] Del Carmen S, Corchete LA, Gervas R, et al. Prognostic implications of EGFR protein expression in sporadic colorectal tumors: Correlation with copy number

- status, mRNA levels and miRNA regulation. *Sci Rep* 2020; 10(1): 4662.
- [18] Ciardiello F, Tortora G. EGFR antagonists in cancer treatment. *N Engl J Med* 2008; 358(11): 1160–1174.
- [19] Antwerpes F, Güler I, Ostendorf N. Monoklonaler Antikörper. *Doccheck* 2022; Available at: https://flexikon.doccheck.com/de/Monoklonaler_Antik%C3%B6rper?utm_source=www.doccheck.com&utm_medium=DC%2520Search&utm_campaign=DC%2520Search%2520content_type%253Aall&utm_content=DC%2520Search%2520Monoklonaler%2520Antik%25C3%25B6rper#
- [20] Divgi CR, Welt S, Kris M, et al. Phase I and imaging trial of indium 111-labeled anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody 225 in patients with squamous cell lung carcinoma. *JNCI J Natl Cancer Inst* 1991; 83(2): 97–104.
- [21] Huang SM, Bock JM, Harari PM. Epidermal growth factor receptor blockade with C225 modulates proliferation, apoptosis, and radiosensitivity in squamous cell carcinomas of the head and neck. *Cancer Res* 1999; 59(8): 1935–40.
- [22] Fornasier G, Francescon S, Baldo P. An Update of Efficacy and Safety of Cetuximab in Metastatic Colorectal Cancer: A Narrative Review. *Adv Ther* 2018; 35(10): 1497–1509.
- [23] Pirker R, Pereira JR, von Pawel J, et al. EGFR expression as a predictor of survival for first-line chemotherapy plus cetuximab in patients with advanced non-small-cell lung cancer: analysis of data from the phase 3 FLEX study. *Lancet Oncol* 2012; 13(1): 33–42.
- [24] Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2008; 359(17): 1757–1765.
- [25] Sorich MJ, Wiese MD, Rowland A, et al. Extended RAS mutations and anti-EGFR monoclonal antibody survival benefit in metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Oncol* 2015; 26(1): 13–21.
- [26] Erbitux - Cetuximab. Available at: <https://www.erbitux.com/>
- [27] Van Cutsem E. Challenges in the use of epidermal growth factor receptor inhibitors in colorectal cancer. *Oncologist* 2006; 11(9): 1010–1017.
- [28] Jakobovits A, Amado RG, Yang X, et al. From Xenomouse technology to panitumumab, the first fully human antibody product from transgenic mice. *Nat Biotechnol* 2007; 25(10): 1134–1143.
- [29] Yang XD, Jia XC, Corvalan JR, et al. Eradication of established tumors by a fully human monoclonal antibody to the epidermal growth factor receptor without concomitant chemotherapy. *Cancer Res.* 1999; 59(6): 1236–43.
- [30] Herrera Gómez RG, Saleh K, Mayache L, et al. Panitumumab as an effective maintenance treatment in metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Oral Oncology* 2021; 112: 104984.
- [31] Modest DP, Martens UM, Riera-Knorrenschild J, et al. FOLFOXIRI plus panitumumab as first-line treatment of RAS wild-type metastatic colorectal cancer: The randomized, open-label, phase II VOLFI study (AIO KRK0109). *J Clin Oncol.* 2019; 37(35): 3401–3411.
- [32] Pietrantonio F, Fucà G, Rossini D, et al. FOLFOXIRI-Bevacizumab or FOLFOX-Panitumumab in Patients with Left-Sided RAS/BRAF Wild-Type Metastatic

- Colorectal Cancer: A Propensity Score-Based Analysis. *Oncologist* 2021; 26(4): 302–309.
- [33] Douillard JY, Siena S, Cassidy J, et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol*. 2010; 28(31): 4697–4705.
- [34] Gerber PA, Buhren BA, Kürle S, et al. Therapie mit Inhibitoren des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors. Spektrum kutaner Nebenwirkungen [Therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors. Clinical spectrum of cutaneous adverse effects]. *Der Hautarzt* 2010; 61(8): 654–661.
- [35] Yang Z, Hackshaw A, Feng Q, et al. Comparison of gefitinib, erlotinib and afatinib in non-small cell lung cancer: A meta-analysis. *Int J Cancer*. 2017; 140(12): 2805–2819.
- [36] European medicines agency. Iressa. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/iressa>
- [37] Dhillon S. Gefitinib: a review of its use in adults with advanced non-small cell lung cancer. *Target Oncol*. 2015; 10(1): 153–170.
- [38] Muhsin M, Graham J, Kirkpatrick P. Gefitinib. *Nat Rev Drug Discov*. 2003; 2(7): 515–516.
- [39] Lee CK, Brown C, Gralla RJ, et al. Impact of EGFR inhibitor in non-small cell lung cancer on progression-free and overall survival: a meta-analysis. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2013; 105(9): 595–605.
- [40] Noronha V, Patil VM, Joshi A, et al. Gefitinib Versus Gefitinib Plus Pemetrexed and Carboplatin Chemotherapy in EGFR -Mutated Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2020; 38(2): 124–136.
- [41] Rawluk J, Waller CF. Gefitinib. *Cancer Res*. 2018; 211: 235-246.
- [42] Cohen MH, Johnson JR, Chen YF, et al. FDA drug approval summary: erlotinib (Tarceva) tablets. *Oncologist*. 2005; 10(7): 461–466.
- [43] Wu FZ, Song JJ, Zhao ZW, et al. The efficacy and safety of erlotinib compared with chemotherapy in previously treated NSCLC: A meta-analysis. *Math Biosci Eng*. 2019; 16(6): 7921–7933.
- [44] Abdelgalil AA, Al-Kahtani HM, Al-Jenoobi FI. Erlotinib. *Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol*. 2020; 45: 93–117.
- [45] Wu YL, Zhou C, Liam CK, et al. First-line erlotinib versus gemcitabine/cisplatin in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: Analyses from the phase III, randomized, open-label, ENSURE study. *Ann Oncol*. 2015; 26(9): 1883–1889.
- [46] Wen F, Zheng H, Zhang P, et al. OPTIMAL and ENSURE trials-based combined cost-effectiveness analysis of erlotinib versus chemotherapy for the first-line treatment of Asian patients with non-squamous non-small-cell lung cancer. *BMJ Open* 2018; 8(4): e020128.
- [47] Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase

- 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13(3): 239–246.
- [48] Zhang S, Mao XD, Wang HT, et al. Efficacy and safety of bevacizumab plus erlotinib versus bevacizumab or erlotinib alone in the treatment of non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2016; 6(6): e011714.
- [49] Nishio M, Seto T, Reck M, et al. Ramucirumab or placebo plus erlotinib in EGFR-mutated, metastatic non-small-cell lung cancer: East Asian subset of RELAY. *Cancer Sci.* 2020; 111(12): 4510–4525.
- [50] McCleary-Wheeler AL, Carr RM, Palmer SR, et al. Phase 1 trial of Vismodegib and Erlotinib combination in metastatic pancreatic cancer. *Pancreatology.* 2020; 20(1): 101–109.
- [51] Bronte G, Rolfo C, Giovannetti E, et al. Are erlotinib and gefitinib interchangeable, opposite or complementary for non-small cell lung cancer treatment? Biological, pharmacological and clinical aspects. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2014; 89(2): 300–313.
- [52] Yang JC-H, Wu YL, Schuler M, et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol* 2015; 16(2): 141–151.
- [53] Harvey RD, Adams VR, Beardslee T, et al. Afatinib for the treatment of EGFR mutation-positive NSCLC: A review of clinical findings. *J Oncol Pharm Pract.* 2020; 26(6): 1461–1474.
- [54] Wu YL, Zhou C, Hu CP, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15(2): 213–222.
- [55] Paz-Ares L, Tan EH, O'Byrne K, et al. Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial. *Ann Oncol* 2017; 28(2): 270–277.
- [56] Li D, Ambrogio L, Shimamura T, et al. BIBW2992, an irreversible EGFR/HER2 inhibitor highly effective in preclinical lung cancer models. *Oncogene* 2008; 27(34): 4702–4711.
- [57] Dungo RT, Keating GM. Afatinib: first global approval. *Drugs* 2013; 73(13): 1503–1515.
- [58] Goldberg SB, Redman MW, Lilenbaum R, et al. Randomized Trial of Afatinib Plus Cetuximab Versus Afatinib Alone for First-Line Treatment of EGFR -Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer: Final Results From SWOG S1403. *J Clin Oncol* 2020; 38(34): 4076–4085.
- [59] Kim Y, Lee SH, Ahn JS, et al. Efficacy and Safety of Afatinib for EGFR-mutant Non-small Cell Lung Cancer, Compared with Gefitinib or Erlotinib. *Cancer Res Treat* 2019; 51(2): 502–509.
- [60] Park K, Tan EH, O'Byrne K, et al. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17(5): 577–589.

- [61] World Health Organization. Safety of Medicines A guide to detecting and reporting adverse drug reactions. *World Heal Organ Geneva* 2002; 2002.2: 20.
- [62] Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions Adverse drug reactions : definitions , diagnosis , and management. 2000; 356(9237): 1255–1259.
- [63] Rawlins MD, Thompson JW. Pathogenesis of adverse drug reactions. *Textb Advers drug Reactions*. 1977; 10.
- [64] Rawlins MD. Clinical pharmacology: adverse reactions to drugs. *BMJ* 1981;282(6268):974-976.
- [65] Royer RJ. Mechanism of action of adverse drug reactions: an overview. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1997; 6 (Suppl 3) S43–50.
- [66] Kaufman G. Adverse drug reactions: classification, susceptibility and reporting. *Nurs Stand*. 2016; 30(50): 53–63.
- [67] Patton K, Borshoff DC. Adverse drug reactions. *Anaesthesia* 2018; 73(Suppl 1): 76–84.
- [68] Amalberti R, Benhamou D, Auroy Y, et al. Adverse events in medicine: Easy to count, complicated to understand, and complex to prevent. *J Biomed Inform*. 2011; 44(3): 390–394.
- [69] Trotti A, Colevas AD, Setser A, et al. CTCAE v3.0: Development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. *Semin Radiat Oncol*. 2003; 13(3): 176–181.
- [70] Services H. Common Terminology Criteria for Adverse Events. *Definitions*. Epub ahead of print 2020. DOI: 10.32388/erjxiq.
- [71] Yousef H, Alhaji M, Sharma S. Anatomy, Skin (Integument), Epidermis. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2022.
- [72] Joly-Tonetti N, Ondet T, Monshouwer M, et al. EGFR inhibitors switch keratinocytes from a proliferative to a differentiative phenotype affecting epidermal development and barrier function. *BMC Cancer* 2021; 21(1): 5.
- [73] Galimont-Collen AFS, Vos LE, Lavrijsen APM, et al. Classification and management of skin, hair, nail and mucosal side-effects of epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors. *Eur J Cancer* 2007; 43(5): 845–851.
- [74] Kozuki T. Skin problems and EGFR-tyrosine kinase inhibitor. *Jpn J Clin Oncol*. 2016; 46(4): 291–298.
- [75] Lichtenberger BM, Gerber PA, Holcman M, et al. Epidermal EGFR controls cutaneous host defense and prevents inflammation. *Sci Transl Med* 2013; 5(199): 1–14.
- [76] Paul T, Schumann C, Rüdiger S, et al. Cytokine regulation by epidermal growth factor receptor inhibitors and epidermal growth factor receptor inhibitor associated skin toxicity in cancer patients. *Eur J Cancer* 2014; 50(11): 1855–1863.
- [77] Li J, Yan H. Skin toxicity with anti-EGFR monoclonal antibody in cancer patients: a meta-analysis of 65 randomized controlled trials. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2018; 82(4): 571–583.
- [78] Liu HB, Wu Y, Lv TF, et al. Skin rash could predict the response to EGFR tyrosine kinase inhibitor and the prognosis for patients with non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013; 8(1): DOI:

10.1371/journal.pone.0055128.

- [79] Tougeron D, Emambux S, Favot L, et al. Skin inflammatory response and efficacy of anti-epidermal growth factor receptor therapy in metastatic colorectal cancer (CUTACETUX). *Oncoimmunology*; 9(1): 1848058.
- [80] Wacker B, Nagrani T, Weinberg J, 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): 3913–3921.
- [81] Nikolaou V, Voudouri D, Tsironis G, et al. Cutaneous toxicities of antineoplastic agents: data from a large cohort of Greek patients. *Support Care Cancer* 2019; 27(12): 4535–4542.
- [82] Lacouture ME. Mechanisms of cutaneous toxicities to EGFR inhibitors. *Nat Rev Cancer* 2006; 6(10): 803–812.
- [83] Petrelli F, Ardito R, Ghidini A, et al. Different Toxicity of Cetuximab and Panitumumab in Metastatic Colorectal Cancer Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Oncol.* 2018; 94(4): 191–199.
- [84] Urban C, Anadkat MJ. A review of cutaneous toxicities from targeted therapies in the treatment of colorectal cancers. *J Gastrointest Oncol* 2013; 4(3): 319–327.
- [85] Lacouture ME, Anadkat MJ, Bensadoun RJ, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of EGFR inhibitor-associated dermatologic toxicities. *Support Care Cancer* 2011; 19(8): 1079–1095.
- [86] Hofheinz RD, Deplanque G, Komatsu Y, et al. Recommendations for the Prophylactic Management of Skin Reactions Induced by Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors in Patients With Solid Tumors. *Oncologist* 2016; 21(12): 1483–1491.
- [87] Boone SL, Rademaker A, Liu D, et al. Impact and management of skin toxicity associated with anti-epidermal growth factor receptor therapy: Survey results. *Oncology* 2007; 72: 152–159.
- [88] Lacouture ME, Mitchell EP, Piperdi B, et al. Skin Toxicity Evaluation Protocol With Panitumumab (STEPP), a phase II, open-label, randomized 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* 2010; 28(8): 1351–1357.
- [89] Yamazaki N, Oomuku Y, Mishiro I, et al. Pre-emptive skin treatments to prevent skin toxicity caused by anti-EGFR antibody: The real-world evidence in Japan. *Futur Oncol* 2018; 14(30): 3163–3174.
- [90] Lacouture ME, Anadkat M, Jatoi A, et al. Dermatologic Toxicity Occurring During Anti-EGFR Monoclonal Inhibitor Therapy in Patients With Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review. *Clin Colorectal Cancer* 2018; 17(2): 85–96.
- [91] Klufa J, Bauer T, Hanson B, et al. Hair eruption initiates and commensal skin microbiota aggravate adverse events of anti-EGFR therapy. *Sci Transl Med* 2019;11 (522): 11. eaax2693. 11-17
- [92] Griesinger F et. al. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). 2021; 18. Available at: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@guideline/html/index.html>

- [93] Kaatsch P, Spix C. et al. Krebs in Deutschland für 2015 / 2016. Robert Koch Institut 2019; 12: 17, 38–42.
- [94] Johnson DE, Burtneß B, Leemans CR, et al. Head and neck squamous cell carcinoma. *Nat Rev Dis Prim* 2020; 6: 92.
- [95] Braden RL, Anadkat MJ. EGFR inhibitor-induced skin reactions: differentiating acneiform rash from superimposed bacterial infections. *Support Care Cancer* 2016; 24: 3943–3950.
- [96] Bouché O, Abdelghani M Ben, Labourey J-L, et al. Management of skin toxicities during panitumumab treatment in metastatic colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2019; 25(29): 4007–4018.
- [97] Anliker M, Kristof S. Hauttoxizitäten der Anti- EGFR-Therapie. Klinik und supportive dermatologische Behandlung. *ONKOLOGIE* 2/2009; 17–21.
- [98] Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351(4): 337–345.
- [99] Lee M-W, Seo C-W, Kim S-W, et al. Cutaneous Side Effects in Non-Small Cell Lung Cancer Patients Treated with Iressa (ZD1839), an Inhibitor of Epidermal Growth Factor. *Acta Derm Venereol.* 2004; 84(1): 23–26.
- [100] Soulieres D, Senzer NN, Vokes EE, et al. Multicenter phase II study of erlotinib, an oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with recurrent or metastatic squamous cell cancer of the head and neck. *J Clin Oncol* 2004; 22(1): 77–85.
- [101] Rowinsky EK, Schwartz GH, Gollob JA, 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): 3003–3015.
- [102] Agirgol S, Çaytemel C, Pilanci KN. Dermatological side effects of targeted antineoplastic therapies: a prospective study. *Cutan Ocul Toxicol* 2020; 39(4): 380–384.
- [103] Yalici-Armagan B, Ayanoglu BT, Demirdag HG. Targeted tumour therapy induced papulopustular rash and other dermatologic side effects: a retrospective study. *Cutan Ocul Toxicol* 2019; 38(3): 261–266.
- [104] Webster G, Del Rosso JQ. Anti-Inflammatory Activity of Tetracyclines. *Dermatol Clin* 2007; 25(2): 133–135.
- [105] Wollenberg A, Kroth J, Hauschild A, et al. Hautreaktionen unter EGFR-Inhibitoren – Klinik und Management [Cutaneous side effects of EGFR inhibitors--appearance and management]. *DMW - Dtsch Medizinische Wochenschrift* 2010; 135(4): 149–154.
- [106] Scope A, Agero ALC, Dusza SW, 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): 5390–5396.
- [107] Micantonio T, Fargnoli MC, Ricevuto E, et al. Efficacy of treatment with tetracyclines to prevent acneiform eruption secondary to cetuximab therapy. *Arch Dermatol.* 2005; 141(9):1173-1174.

- [108] Segafort S, Chiritescu G, Lemmens L, et al. Skin toxicities of targeted therapies. *Eur J Cancer* 2009; 45(Suppl 1): 295–308.
- [109] Clabbers JMK, Boers–Doets CB, Gelderblom H, et al. Xerosis and pruritus as major EGFR-associated adverse events. *Support Care Cancer* 2016; 24(2): 513–521.
- [110] Fox LP. Nail toxicity associated with epidermal growth factor receptor inhibitor therapy. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56(3): 460–465.
- [111] Vigarios E, Epstein JB, Sibaud V. Oral mucosal changes induced by anticancer targeted therapies and immune checkpoint inhibitors. *Support Care Cancer* 2017; 25(5): 1713–1739.
- [112] Owczarek W, Słowińska M, Lesiak A, et al. The incidence and management of cutaneous adverse events of the epidermal growth factor receptor inhibitors. *Adv Dermatology Allergol.* 2017; 34(5): 418–428.
- [113] Petrelli F, Borgonovo K, Barni S. The predictive role of skin rash with cetuximab and panitumumab in colorectal cancer patients: A systematic review and meta-analysis of published trials. *Target Oncol.* 2013; 8(3): 173–181.
- [114] Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, et al. Relationship between skin rash and outcome in non-small-cell lung cancer patients treated with anti-EGFR tyrosine kinase inhibitors: A literature-based meta-analysis of 24 trials. *Lung Cancer* 2012; 78(1): 8–15.
- [115] Pérez-Soler R. HER1/EGFR Targeting: Refining the Strategy. *Oncologist* 2004; 9(1): 58–67.
- [116] Susman E. Rash correlates with tumour response after cetuximab. *Lancet Oncol* 2004; 5(11): 647.
- [117] Saltz LB, Meropol NJ, Loehrer PJ, 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): 1201–1208.
- [118] Zhang Y, Wang Y, Chen Z, et al. Comparison of gefitinib-induced skin adverse reactions (SAR) in C57BL/6 and FVB/N mice. *Toxicol Res (Camb).* 2021; 10(2): 334–344.