

# **CUTANE NEBENWIRKUNGEN ONKOLOGISCHER PATIENTEN UNTER EGFR-INHIBITOR THERAPIE**

Projektarbeit

Weiterbildung Wundmanagement

am

Ausbildungszentrum West für Gesundheitsberufe  
in Innsbruck

Betreuerin:

DGKP Andrea Stuppöck

Beurteiler:

DGKP Marianne Hintner, ZWE/ICW

DGKP Hermann Schlögl, ZWM

vorgelegt von:

DGKP Elke Hollenstein

Innsbruck, im Juni 2017

„Denn ich bin ein Mensch gewesen und das heißt ein Kämpfer sein.“

(J.W. von Goethe)

# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Ziel der Arbeit.....	1
1.2	Forschungsfragen .....	2
2	Der epidermale Wachstumsfaktor.....	2
2.1	Zellwachstum, EGFR-Expression und Funktion in der Haut .....	2
2.2	Wirkung der EGFR-Inhibition in der Haut.....	4
2.3	Anwendungsgebiete der EGFR-Inhibitor Therapie.....	5
3	EGFR-Inhibitor-vermittelte Reaktionen Hautveränderungen .....	6
3.1	Akneförmiger Hautausschlag .....	6
3.1.1	Allgemeine Pflegemaßnahmen.....	11
3.2	Xerose und Ekzeme.....	12
3.3	Fissuren .....	13
3.3.1	Fissuren an Fingerspitzen/Zehen/Fersen .....	13
3.3.2	Schleimhautfissuren .....	14
3.4	Schleimhautveränderungen .....	15
3.4.1	Mukositis/Stomatitis .....	15
3.4.2	Vorbeugende Maßnahmen und Therapie .....	16
3.5	Pruritus.....	17
3.5.1	Behandlung .....	17
3.6	Hyperpigmentierung.....	18
3.7	Nagelbettveränderungen.....	18
3.7.1	Paronychien.....	18
3.7.2	Vorsorge .....	19
3.7.3	Behandlung der Paronychien .....	19
3.8	Haarveränderungen .....	20
3.8.1	Trichomegalie/Alopezie/Hypertrichose .....	20
3.8.2	Behandlung .....	21
3.9	Weichteiltoxizität .....	21
4	Management der Hautreaktionen .....	22
5	Resümee und Schlussfolgerung.....	24
6	Fallbeispiel.....	25

6.1	Anamnese .....	25
6.2	Verlauf .....	26
7	Literaturverzeichnis.....	32
8	Abbildungsverzeichnis .....	34
9	Tabellenverzeichnis .....	35
10	Anhang .....	36

# 1 Einleitung

## 1.1 Ziel der Arbeit

Das Leben mit Krebs bringt für jeden Menschen viele einschneidende Veränderungen mit sich. Die notwendigen Therapien greifen tief in die Biologie des Körpers ein, obwohl sich die Therapiemöglichkeiten in der Krebsforschung in den letzten Jahren wesentlich verbessert haben. Neben der Chemotherapie werden die bisher üblichen Therapieschemata durch zielgerichtete Therapien mit Antikörpern grundlegend verändert. Behandlungskonzepte, die der individuellen Situation eines(r) PatientIn und den Eigenschaften des jeweiligen Tumors besser entsprechen, ersetzen immer öfter die bislang standardisierte Chemotherapie bzw. ergänzen sie. Die von mir ausgewählte EGFR-Inhibitor („epithelial growth factor receptor“; EGFR) Therapie ist ein Beispiel dieser zielgerichteten Therapien. Die Nebenwirkungen treten vor allem auf der Haut auf, sind aber auch ein Hinweis für die Effektivität der Behandlung. Weil sie vielfach im Gesicht auftreten, fühlen sich viele Patienten dadurch stigmatisiert und meiden ihr privates Umfeld oder ziehen sich zurück. Auch die Compliance leidet dadurch oft erheblich. Zudem können die teils massiven Hautreaktionen zu einer Dosisreduktion, zur Therapieunterbrechung und im schlimmsten Fall auch zu einem Abbruch der Antitumorthherapie führen. Durch Prophylaxe und Behandlung der Hauterscheinungen, aber auch Pflegeempfehlungen, die von den Patienten teilweise selbst ausgeführt werden können, und durch gezielte Therapiestrategien, kann man diese oft mindern. Die Therapieempfehlungen basieren allerdings bislang nur auf Expertenmeinungen und kleinen, nicht kontrollierten, randomisierten Studien.

Meine Arbeit soll die Hauttoxizitäten bei EGFR-Inhibitor-Therapie, die Maßnahmen zur Prävention und die symptomatische Therapie phasen- und schweregradspezifisch zusammenfassen. Eine optimale Behandlung des Patienten kann allerdings nur in interdisziplinärer Zusammenarbeit zwischen OnkologInnen, DermatologInnen und Pflegepersonal stattfinden.

## 1.2 Forschungsfragen

Im Rahmen der folgenden Projektarbeit sollen darum folgende Forschungsfragen bearbeitet werden:

- Welche Rolle spielt der EGF-Rezeptor in der Steuerung der Hautzellerneuerung?
- Welche cutanen Nebenwirkungen können durch eine zielgerichtete Therapie mit einem EGFR-Inhibitor auftreten?
- Wie können sie lokal und systemisch behandelt werden?

## 2 Der epidermale Wachstumsfaktor

### 2.1 Zellwachstum, EGFR-Expression und Funktion in der Haut

Das Zellwachstum wird durch Wachstumsfaktoren kontrolliert. Diese gehen zuerst mit einem Rezeptor auf der Zelloberfläche eine Verbindung ein. Der Rezeptor durchdringt die Zellmembran mit einer Transmembrankomponente und erreicht über verschiedensten Signalwege den Zellkern. Dort wird auf das Wachstumssignal reagiert. Es kommt zu einem erhöhten Zellwachstum und zur Zellteilung. Jede Zelle enthält zudem Proteine, die als Teil dieses Signalweges agieren und dafür sorgen, dass die richtige Anzahl von Zellen zum richtigen Zeitpunkt gebildet wird. In jeder Zelle ist eine Vielzahl komplexer Signalübertragungswege vorhanden. In der Regel gibt es mehr als einen Signalweg zum Zellkern. Wenn man diese Signalwege effektiv unterbrechen will, muss man wissen, welcher Signalweg angewendet wurde. Ein wichtiger Signalfaktor in der Zelle ist der EGF, der epidermale Wachstumsfaktor. Bei der Tumorzelle funktioniert das „Stopp-Signal“ als Gegenpol zum Wachstumssignal der Zelle nicht mehr, weil die Zelle nicht nur eine Unempfindlichkeit gegenüber den Antiwachstumssignalen besitzt, sondern auch ein unbegrenztes Reproduktionspotential. Dadurch wird sie unsterblich. Sie bildet unter anderem neue Blutgefäße, die den Tumor in der Folge im Wachstum unterstützen. Es kommt zur Gewebsinfiltration und zur Metastasenbildung. Wird der EGFR

inhibiert, wird die Zelle am Wachstum gehindert bzw. durch die Bindung kann die Tumorzelle keine Nachrichten mehr empfangen, die sie für Wachstum und ihre Metastasierung benötigt. (Wachstumshemmung) Auch wird die Einsprossung neuer Blutgefäße in den Tumor gehemmt. (Angiogenese). Der EGFR-Inhibitor ist ein monoklonaler Antikörper, der nicht in die Zelle eindringen kann, sondern auf der Zellmembran sitzt. Er wirkt deshalb extrazellulär im Gegensatz zu den therapeutisch verwendeten, kleinen Molekülen, die in die Zelle eindringen können. Diese niedermolekularen, oral verabreichten Wirkstoffe hemmen die Tyrosinkinaseaktivität in der Zelle und unterbinden so ebenfalls die Signaltransduktion (Umwandlung eines extrazellulären Signals in eine intrazelluläre Antwort) von EGFR. So kommt es zu einer Blockade des Tumor-Zellwachstums (AHOP, 2009).

Der EGFR ist während der embryonalen Entwicklung sehr wichtig. Er regt die Fetalzellen zum Wachstum und zur Differenzierung zu verschiedenen Gewebearten an. Beim Erwachsenen bewirkt der EGFR eine normale Differenzierung und Entwicklung der epidermalen Keratinozyten und eine Stimulierung des epidermalen Wachstums. Der EGFR ist auch an der Wundheilung, (Makrophagen aktivieren die Sekretion von Wachstumsfaktoren) und an der Stimulierung des Wachstums von rasch ersetzten Epidermiszellen (Darmauskleidung) beteiligt. Auch im Schutz gegen UV bedingte Schäden und in der Entzündungshemmung spielt er eine Rolle.

EGFR wird auf einer Vielzahl von gesundem Gewebe exprimiert, z.B. auf Keratinozyten, auf Talgdrüsenepithel, auf dendritischen Antigen-präsentierenden Zellen sowie auf verschiedenen Gewebszellen. Der EGFR spielt zudem eine Rolle in der Entwicklung der Physiologie der Epidermis und der äußeren Schicht der Haarfollikel. Eine hohe Expression tritt in der Regel bei metastasierten, invasiven, aggressiven und sich im Spätstadium befindlichen Tumoren statt, die eine Resistenz gegenüber Chemotherapie aufweisen und eine schlechte Prognose haben. (Segaert, 2005)

## 2.2 Wirkung der EGFR-Inhibition in der Haut

Der EGFR wird vor allem von den Keratinozyten in der Epidermis exprimiert. Die Blockade dieses Rezeptors (in Abb.1: Anti-EGFR-MAb – „monoclonal antibody“; MAb) führt zu einem Wachstumsstillstand und einer verfrühten Differenzierung der Keratinozyten. Die Dicke der Epidermis nimmt dadurch ab und es kommt zu einer vermehrten Apoptose (Zelltod), was wiederum zu einer Leukozyteninfiltration aus der Dermis führt. Dies zeigt sich klinisch in vermehrten Entzündungen, Gewebsschäden und Atrophien oder Teleangiektasien der Haut. Außerdem bewirkt die Inhibierung auch eine Verringerung der Photoprotektion. Als solche bezeichnet man Mechanismen, die die Natur nutzt, um die schädliche Wirkung der UV-Strahlung auf die menschliche Haut zu minimieren. (Lacouture M. , 2006)

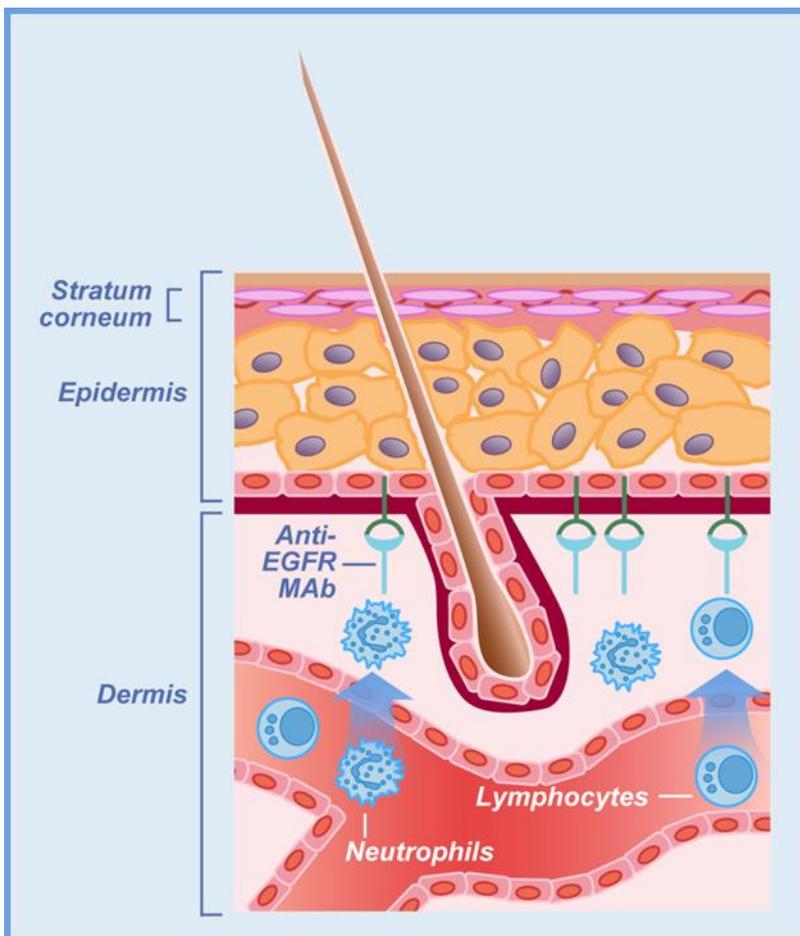


Abbildung 1: Wirkung der EGFR-Inhibition in der Haut (Lacouture M. , 2006)

## **2.3 Anwendungsgebiete der EGFR-Inhibitor Therapie**

Die Therapie wird momentan zur Behandlung erwachsener PatientInnen mit metastasiertem colorektalem Carcinom mit RAS-Wildtyp als Erstlinientherapie, aber auch in Kombination in der Zweitlinientherapie angewendet. In der Endphase der Erkrankung wird die EGFR-Inhibitor Therapie auch als Monotherapie verwendet.

Bevor ein Antikörper eingesetzt wird, muss der RAS-Status (KRAS – Kirsten Rat Sarcoma) durch einen/eine PathologenIn bestimmt werden. Dabei wird bestimmt, ob es im Laufe der Entstehung des Tumors zu onkogenen Mutationen in der Zelle gekommen ist oder nicht. Von einem Wildtyp spricht man, wenn das KRAS nicht mutiert ist. Dies ist bei ca. 60% der Patienten der Fall. Diese Patienten sprechen auch gut auf die Therapie an, weil der EGFR-Signalweg durch Inhibitoren blockiert werden kann. Die auf diesem Wachstumsweg abhängigen Tumorzellen gehen dann zugrunde. Liegt eine Mutation vor, haben die Antikörper keine Wirksamkeit, weil der EGFR-Wachstumsweg permanent auf „EIN“ geschaltet ist (Pathologie Univ Klinik Aachen, 2017).

### 3 EGFR-Inhibitor-vermittelte Reaktionen Hautveränderungen

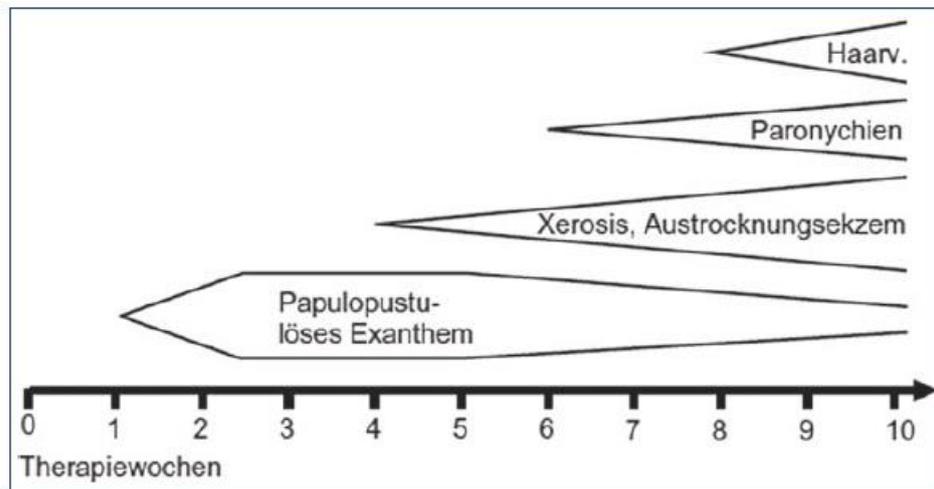


Abbildung 2: Zeitlicher Verlauf und Dynamik EGFR-Inhibitor-induzierter kutaner Nebenwirkungen (Gutzmer, 2011)

#### 3.1 Akneförmiger Hautausschlag

Die akneförmigen Hautausschläge machen den größten und meist belastensten Teil der Nebenwirkungen aus. Sie treten bei 50 – 100% der PatientInnen auf, deuten eigentlich auf ein Ansprechen auf die Therapie hin und bilden sich meist wenige Wochen nach Therapieende spontan und vollständig zurück. Sie scheinen erstmalig ein paar Tage nach der Therapie auf und erreichen ihren Höhepunkt 2 – 3 Wochen nach AK-Gabe. Der Ausschlag wird zwar als akneförmig bezeichnet, hat aber mit einer Akne vulgaris nichts zu tun, weil keine Komedonen vorhanden sind. Die korrekte Bezeichnung wäre „pustulöser papulärer Ausschlag, pustulöser Ausbruch, folliculärer oder intrafolliculärer pustulöser Ausbruch“. Der Ausschlag tritt meist im Gesicht, am Hals, an den Schultern, Oberkörper (V-Form), hinter den Ohren und an der Kopfhaut auf, selten am Rücken, Bauch, Gesäß oder an den Gliedmaßen (Segaert, 2005). Sehr oft ist auch eine massive Lippenbeteiligung mit dabei.

Das Exanthem wird in Grad 1 – 4 unterschieden, wobei eine Behandlung ab Grad 2 notwendig wird. Eine prophylaktische Therapie bei AK-Gabe mit Tetracyclinen

wird empfohlen, um die cutanen Nebenwirkungen so gering wie möglich zu halten. Über die Prophylaxe der Hautreaktionen unter EGFR-Inhibitor-Therapie gibt es nur ExpertInnenmeinungen und klinische Erfahrungen, aber keine kontrollierten, randomisierten, klinischen Prüfungen.

Im Gesicht und Thoraxbereich bilden sich vorerst einzelne Papeln und Pusteln, die sich auf Stamm und Extremitäten ausbreiten können. Unter einer epidermalen Papel versteht man eine Substanzvermehrung der Epidermis. Pusteln sind mit Eiter gefüllte Bläschen. Tritt ein massiver Ausschlag (Grad 3/4) auf, wird mit systemischer und lokaler Therapie versucht, eine Abschwächung auf Grad 2 zu erreichen. Ist das nicht möglich, wird die Therapie 2 Wochen ausgesetzt. Tritt dann keine Besserung ein, wird die Therapie meist abgebrochen. Beim Grad 4 werden zusätzlich erfahrene DermatologInnen hinzugezogen. (siehe Fallbeispiel)



**Abbildung 3: Grad 1 - schuppiger Hautausschlag (Lynch, 2007)**



**Abbildung 4: Grad 2 Exanthem unter EGFR Therapie; konfluierende, papulöse Effloreszenzen (Amgen, 2015)**



**Abbildung 5: Grad 3 - akneförmiger Hautausschlag - Schmerzen, Entstellung, Ulcerationen, Hautschuppung (Amgen, 2015)**

Schweregrad- erfassung	Symptome	Lokaler Therapievorschlag	Systemischer Therapievorschlag
Rash Grad 1	Kleine juckende Papeln und Pusteln an Stirn/Nase/Mund, selten auch Kopf/Brust/Rücken	bei Juckreiz symptomatisch Antihistaminika p.o., mehrmals tägl. eincremen mit Urea/( evt. mit Vit. K1)-haltiger- Creme zur Pflege der Haut	Prophylaktisch wird eine antibiotische Therapie mit Tetrazyklinen empfohlen
Rash Grad 2	Konfluenz der papulopustulösen Effloreszenzen, meist schmerzhaft/juckend, betroffen sind Kopf und oberer Stamm	Versuch mit Antihistaminika p.o. bei Juckreiz/ plus Urea/(evt. Vit.K1)-haltiger- Creme	Tetrazykline p.o. werden empfohlen.
Rash Grad 3	Deutliche Zunahme der entzündlichen Komponente – schmerzhafte, zum Teil tiefe pustulöse Hautveränderungen, meist am Kopf und oberer Stamm	Urea haltige Creme - oder antibiotische Creme, versuchsweise mit Vit. K1	Forcierte Therapie mit Steroiden, oralen Tetracyclinen und Cephalosporinen 1. Gen. wird empfohlen
Rash Grad 4	Nekrosen oder Spontanblutungen, ulzerierende Dermatitis/Superinfektion	Siehe Grad 3	Siehe Grad 3

Tabelle 1: Skin Rash Gradeinteilung nach UICC (Lacouture M. , 2011)

Aus den aktuellen Daten der STEPP (Skin toxicity evaluation protocol with panitumumab) Studie, einer kontrollierten, randomisierten US-amerikanischen Phase-II-Studie, geht hervor, dass die Hautreaktionen, die durch die Anti-EGFR Therapie hervorgerufen wurden, durch eine prophylaktische Basispflege und medikamentöse Prophylaxe signifikant reduziert werden konnten und die Patienten auch eine verbesserte Lebensqualität aufwiesen. Die vielversprechenden Ergebnisse müssen aber erst noch in weiteren klinischen Prüfungen bestätigt werden und gelten daher nicht als Standardempfehlung (Potthoff K. M., 2010).

Das Krankenhaus Dornbirn hat unter anderem an der Skintox2 Studie zur Unterstützung bei der Behandlung von PatientInnen mit Hautveränderungen unter EGFR-Inhibitor Therapie teilgenommen. Zwischenergebnisse der Studie liegen bereits vor, die endgültige Auswertung ist jedoch noch nicht abgeschlossen. Die dabei eingesetzte Creme (Reconval k1 Creme®) enthält 2% Urea, 1,7% Allantoin und 0,1% Vitamin K1. Ihre regelmäßige Anwendung mehrmals täglich soll die Hauterscheinungen bei Antikörpertherapie etwas verringern oder lindern helfen. Die Creme soll die Beschleunigung des Zellaufbaus und der Zellbildung bewirken und die Regeneration der Haut fördern. Bei PatientInnen, die eine Antikörpertherapie erhalten, ist der Harnstoffanteil in der Haut niedriger. Sie ist auch weniger elastisch und widerstandsfähig als beim gesunden Menschen. Die Creme soll den Juckreiz lindern und die Hautschuppen ablösen (Pharmadab, 2010). Aus den Ergebnissen der Zwischenstudie, von Skintox2 über die Wirksamkeit dieser Creme auf Cetuximab-induziertem Rash, bei der 150 PatientInnen eingeschlossen wurden und die die Firma Merck Gesellschaft GmbH freundlicherweise für die Arbeit zur Verfügung gestellt hat, geht hervor, dass sich der Skin Rash im Gesicht rascher verschlechterte als am Stamm oder an den Extremitäten, jedoch nur in wenigen Fällen Grad 2 überschritten wurde. Standardmäßig erhielten 44% der PatientInnen ab Grad 1-Reaktion zusätzlich eine orale oder topische Antibiotikatherapie. Am Stamm entwickelte sich die

Ausprägung der Toxizität deutlich langsamer, an den Extremitäten schienen die Hauterscheinungen am besten beherrschbar zu sein. Im Gesicht trat bei rund 58% der PatientInnen durchschnittlich nach 21 Tagen eine Grad 1 Reaktion auf, bei rund 37% der PatientInnen nach ca. 28 Tagen eine Grad 2 Reaktion und bei 16% der PatientInnen ca. 10 Wochen nach Therapiebeginn einer Grad 3 Reaktion. Eine Grad 4 Reaktion im Gesicht entwickelte sich nur bei 2% der PatientInnen ca. 23 Wochen nach Therapiebeginn.

Am Stamm entwickelten sich im Vergleich zum Gesicht nur bei knapp der Hälfte der PatientInnen eine Skin Rash Reaktion Grad 1 (nach ca. 16 Tagen), 30% eine Grad 2 Reaktion, 11% (nach ca. 61 Tagen) eine Grad 3 Reaktion. Grad 4 trat mit einer Häufigkeit von 2% wenn überhaupt, dann ebenfalls erst nach 23 Wochen auf. An den Extremitäten trat eine Grad 1 Reaktion bei deutlich weniger PatientInnen auf, nämlich nur bei 36% und erst nach 29 Tagen. Eine Rash-Graduierung Grad 2 wurde mindestens einmal bei 16% der Fälle dokumentiert (nach 12 Wochen). Grad 3 und 4 trat bei weniger als 5% der PatientInnen auf. Daraus lässt sich schließen, dass der Skin Rash relativ gut behandelt werden konnte (Ziesel, 2014).

### **3.1.1 Allgemeine Pflegemaßnahmen**

Die Körperpflege soll allgemein nur mit lauwarmem Wasser erfolgen. Außerdem wird die Verwendung von pH-neutralen Bade- und Duschölen oder Sydets empfohlen. Eine regelmäßige und konsequente Hautpflege (vor allem nach der Körperpflege) ist sehr wichtig. In der frühen Phase der Therapie empfiehlt sich eine nicht fettende Tagescreme mit Lichtschutz. In der späten Phase sollte die Tagescreme rückfettend sein (mit 5-10% Urea). Ein konsequenter Lichtschutz durch entsprechende Kleidung, die vor Sonne schützt, wird ebenfalls empfohlen (Alberta Health Services, 2012). Auch saline Kompressen (15 Minuten, bei offenen Stellen mit 1% Natriumchlorid-Lösung, 2 - 3mal/Tag) an den betroffenen Stellen können recht hilfreich sein und gemeinsam mit einer rückfettenden Creme (Urea 5 – 10%) eingesetzt werden.

### 3.2 Xerose und Ekzeme

Unter Xerose versteht man eine Hauttrockenheit. Sie wird bei EGFR-Inhibitor induzierten Hautreaktionen ebenfalls in drei Schweregrade eingeteilt und tritt ca. 1 - 2 Monate nach Therapiebeginn auf, zeitlich etwas verzögert, auf denselben Arealen, an denen auch der akneförmige Hautausschlag auftritt (Potthoff K. M., 2010). Die Xerodermie ähnelt einem atopischen Ekzem. Die Haut ist trocken und stumpf. Mit zunehmender Trockenheit können auch Risse, Fissuren und manchmal sekundäre Entzündungen der Haut auftreten (Segaert, 2005). Darum ist eine gute Hautpflege mit einer rückfettenden Creme äußerst wichtig.



Abbildung 6: Austrocknungsekzem unter EGFR-Blockade (Gutzmer, 2011)

<b>Grad 1 - mild</b>	<b>Grad 2 - moderat</b>	<b>Grad 3 - schwerwiegend</b>
Leichter Juckreiz	Erythem oder Pruritus auf 10 – 30% der Körperoberfläche, Einschränkung der Alltagsaktivitäten (z.B. kochen, einkaufen usw.)	Mehr als 30% der Körperoberfläche sind betroffen, Pruritus, Einschränkung der ATL (Aktivitäten des täglichen Lebens)
Rückfettende, feuchtigkeitsspendende Tagespflege im Gesicht, Körperpflege mit 5 -10% Urea haltiger Creme, topische Intervention genügt.	bei entzündlichen, xerotischen Veränderungen evt. topische Glucocorticoide lokal	bei einer xerotischen Dermatitis, zusätzlich Glucocorticoide mit höherem Wirkungspotential

**Tabelle 2: Xerose: Graduierung und Therapie (Potthoff K., 2010)**

### **3.3 Fissuren**

#### **3.3.1 Fissuren an Fingerspitzen/Zehen/Fersen**

An den Fingerspitzen, Zehen und Fersen können sich, durch Xerodermie verursachte, schmerzhafte, Risse oder Fissuren entwickeln – immer in Bereichen, an denen die Epidermis äußerst dick ist. Die Prophylaxe mit Cremes, die Urea sowie Glycerin enthalten ist äußerst wichtig (Potthoff K. , 2010).



Abbildung 7: Fissur (Segaert, 2005)

Zur Behandlung an Fingerspitzen, Zehen und Fersen wird eine Salbe mit 10% Salicylsäure und 50% Propylenglycol sowie Silbernitratlösungen empfohlen. Ein Hydrokolloidpflaster oder -verband schützt die eingerissene Haut. (Potthoff K. , 2010). Zur Versorgung von leicht exsudierenden Fissuren verwendet man in der Praxis auch dünne Polyurethanschäumverbände, die flexibel, anpassungsfähig und auch zum Schutz geeignet sind.

### 3.3.2 Schleimhautfissuren

Während der EGFR-Inhibitor-Therapie kann es zu schmerzhaften Einrissen der Lippen sowie zu schmerzhaften, radiären und tiefen Einrissen bzw. Fissuren im unverhornten Schleimhautbereich des Anus (Analfissuren) kommen, manchmal sogar mit Fistelbildung.

Zur Behandlung von Analfissuren gibt es schmerzstillende Zäpfchen oder Salben. Auch warme Eichenrindensitzbäder wirken adstringierend und entzündungshemmend. Wegen der austrocknenden und gerbenden Wirkung sollte die Anwendungsdauer allerdings nicht länger als 1 -2 Wochen betragen (Schlögler,

2017). Es ist wichtig, Verstopfungen durch ausreichende Trinkmengen und ballaststoffreiche Ernährung vorzubeugen. Auch besteht die Möglichkeit, in den Bereich der Analfissur ein Betäubungsmittel zu spritzen und so die Schmerzen etwas zu lindern. Bei schwerwiegenden Analfissuren ist zusätzlich eine orale Antibiotikatherapie empfohlen. Oft heilt die Analfissur durch die richtige, konservative Behandlung ab. Nur in seltenen Fällen ist bei Therapieresistenz oder Fistelbildung eine operative Sanierung notwendig.

Bei Einrissen bzw. Rhagaden der Lippen hilft Honig sehr gut. Er ist entzündungshemmend und antibakteriell. Eine reichhaltige Lippenpflege mit Lichtschutzfaktor sollte schon prophylaktisch verwendet werden (Segaert, 2005).

### **3.4 Schleimhautveränderungen**

Schleimhautveränderungen, durch EGFR-Inhibitoren bedingt, kommen vor allem im Mund, in der Nase, vaginal und anal (siehe Schleimhautfissur) vor. Vor allem die Schleimhautveränderungen im Mund und Rachen belasten die PatientInnen oft sehr und lösen so starke Schmerzen aus, dass die PatientInnen teilweise sogar die Therapie abbrechen. Mit einer gezielten Vorsorge könnten allerdings viele Schleimhautentzündungen vermieden werden.

#### **3.4.1 Mukositis/Stomatitis**

Eine orale Mukositis ist eine Entzündung der Mund-Rachenschleimhaut, die meist mit einer Rötung, Brennen, Schmerzen und einem Schleimhauterythem einhergeht. Von einer Stomatitis spricht man, wenn nur die Mundschleimhaut betroffen ist. Bei der Mukositis kommt es bei den betroffenen PatientInnen oft zu Schluckbeschwerden und Problemen beim Essen, Trinken und Sprechen.

Gesunde Schleimhautzellen teilen sich sehr schnell und erneuern sich ständig. Obere Zellschichten werden abgetragen und neue Zellschichten wachsen nach. Um das Sprechen und das Geschmackempfinden nicht zu behindern ist die Mundschleimhaut im Vergleich zu anderen Schleimhäuten sehr dünn. Während der Therapie wird die Teilung der Zellen gehemmt. Durch die verzögerte oder

fehlende Regeneration der Haut (die oberen Schichten der Haut werden zerstört und abgebaut aber nicht wieder aufgebaut) können Mikroorganismen und Bakterien eindringen und Entzündungen verursachen.

#### Schweregrade einer Mukositis (Bannert, 2005):

- Grad 0: normale Mundschleimhaut, keine pathologischen Veränderungen
- Grad 1: wunde und gerötete Stellen im Mund, kaum Schmerzen
- Grad 2: Rötungen, kleine Entzündungen und flache Ulcera, Schmerzen, Schwierigkeiten bei fester Nahrungsaufnahme
- Grad 3: tiefe Mundulcera, starke, dauerhafte Schmerzen. Ab Grad 3 spricht man von einer schweren Mukositis. Selbst Trinken bereitet Probleme, feste Nahrung nicht mehr möglich. Auch beim Sprechen treten Schmerzen auf.
- Grad 4: schwerste Verlaufsform, orale Nahrungsaufnahme unmöglich, starke Schmerzen

### **3.4.2 Vorbeugende Maßnahmen und Therapie**

Noch vor dem Start einer Chemo- oder Antikörpertherapie sollten bestehende Zahn- und Zahnfleischprobleme aus zahnärztlicher Sicht besprochen werden, damit sie später, im Laufe der Behandlung nicht zu Infektionsquellen werden. Zudem ist eine gründliche Mund- und Zahnpflege von großer Bedeutung. Das Zahnfleisch ist während der Therapie sehr empfindlich und neigt zu Verletzungen. Deswegen ist es für den/die PatientIn wichtig, eine milde und mentholfreie Zahnpasta zu verwenden. Mundwasser soll keinen Alkohol enthalten, weil dieser auf der angegriffenen Schleimhaut brennt. Besondere Vorsicht ist bei Zahnseide und Interdentalbürsten gegeben. Sie können das Zahnfleisch verletzen. Von Zeit zu Zeit sollte eine professionelle Mundhygienesitzung zahnärztlich durchgeführt werden. Eine gutsitzende Zahnprothese, die keine Druckstellen auf dem Zahnfleisch auslöst, ist ausgesprochen wichtig.

Sobald mit der Therapie begonnen wird, wird prophylaktisch schon eine Mundspüllösung wie z. B. Glandomed® oder Caphosol® empfohlen. Es wird unverdünnt zwei Minuten im Mund gehalten, dann kann die Lösung ausgespuckt

werden. 15 Minuten vor und nach dem Essen darf nicht mit Wasser nachgespült werden. Die Mundspüllösung sollte, wenn sie als Prophylaxe verwendet wird, alle vier Stunden, sowie nach jedem Essen und vor dem Schlafengehen angewendet werden.

Wenn es trotzdem zu einer Mukositis während der Therapie kommt, kann die Mundspüllösung auch stündlich angewendet werden. Bei starken Schmerzen lindert ein betäubender Lidocain-Pumpspray die Beschwerden. Zudem ist eine systemische Schmerztherapie von großer Bedeutung. Als besonders wirksam haben sich hier Morphine erwiesen.

Natürliche Mittel sind vor allem zur Prophylaxe sehr wertvoll. Sie können aber auch helfen, eine Mukositis zu mildern. So haben sich zur Besserung der Symptome Kamillentee und Salbeitee zum Spülen und gurgeln sowie das Lutschen von Eis schon bewährt.

Bei der Ernährung sollte natürlich auf milde, fettarme Kost geachtet werden. Stark gewürzte Speisen, sowie Saures, Salziges, Gebratenes und Alkohol sind zu meiden (Bannert, 2005).

### **3.5 Pruritus**

Juckreiz begleitet die PatientInnen meist schon in der frühen Phase der Therapie beim ersten Auftreten des akneförmigen Exanthems und entwickelt sich vor allem aus der Trockenheit und Entzündung der Haut. Man unterscheidet auch hier eine milde, moderate und schwerwiegende Form.

#### **3.5.1 Behandlung**

Die milde und moderate Form wird durch zusätzliche Antihistaminika, meist in oraler Form, behandelt. Cremes, die Polidocanol (das ist eine oberflächenbetäubende Substanz und deshalb sehr wirksam bei Juckreiz) enthalten, wirken ebenfalls juckreizlindernd (Gutzmer, 2011). Beim Grad 2 können gegebenenfalls zusätzlich topische Glucocorticoide in Form einer Salbe

verabreicht werden, beim Grad 3 werden sie dringend empfohlen. Die PatientInnen profitieren aber vor allem von einer guten, rückfettenden Hautpflege mit harnstoffhaltigen Präparaten, die kühlend und befeuchtend wirken. Lockere, nicht am Körper scheuernde Kleidung wird empfohlen, ebenso Baumwollhandschuhe für die Nacht, um sich vor unbewusstem Kratzen zu schützen.

Juckreiz kann aber auch mit konservativen Methoden zumindest gelindert werden. So helfen z. B. oft Rosenwasser oder feuchte und kühlende Umschläge mit Topfen auf den betroffenen Körperstellen.

### **3.6 Hyperpigmentierung**

Bei ca. 10% der PatientInnen kommt es im Anschluss an die entzündlichen Hautveränderungen, die die EGFR-Inhibitor Therapie mit sich bringt, zu Hyperpigmentierungen der Haut. Deswegen sollte nicht nur auf eine gute Hautpflege, sondern auch auf einen geeigneten Sonnenschutz geachtet werden.

### **3.7 Nagelbettveränderungen**

Ob sich die Nägel normal entwickeln, ist von der EGFR-vermittelten Signaltransduktion abhängig. Das ist auch bei allen anderen Hautanhangsgebilden so. Bei PatientInnen, die eine EGFR-Inhibitor Therapie erhalten, kommt es daher unter anderem zu Nagelveränderungen.

#### **3.7.1 Paronychien**

4 – 8 Wochen nach Antikörperbehandlung können Paronychien auftreten, die oft mit Berührungsempfindlichkeit und starken Schmerzen einhergehen. Es treten Entzündungen des Nagelfalzes, oft einhergehend mit Hypergranulationen auf. Meist sind Großzehen oder Daumnägel getroffen. Das ist bei 12 – 14% der Patient(In)en der Fall. Die Veränderungen werden wiederum in Grad 1 – 4 gegliedert. Während es bei Grad 1 nur zu harmlosen Veränderungen wie Verfärbungen, Eindellungen oder kleinen Ein- bzw. Abrissen des Nagels kommt, treten bei Grad 2/3 oft partielle oder vollständige Nagelverluste mit starken

Schmerzen auf, die sich mitunter auch stark entzünden können und das tägliche Leben enorm beeinträchtigen (ESMO, Nagelveränderungen - Paronychie, 2009).



Abbildung 8: Paronychie Grad 3 (Mitchell, 2007)

### 3.7.2 Vorsorge

Eine gute medizinische Nagel- und Fußpflege ist vor der Therapie von höchster Bedeutung. Während der laufenden Therapie wird von einer Fuß- und Nagelpflege abgeraten. Die Nägel sollten nicht rund, sondern gerade geschnitten werden. Nagel- oder Nagelhautkauen sollte möglichst vermieden werden. Eine zusätzliche Manipulation kann zu Entzündungen führen. Enge oder nicht passende Schuhe sind ebenfalls dringend zu vermeiden.

### 3.7.3 Behandlung der Paronychien

Beim Grad 1 ist nur eine lokale Intervention nötig. Dazu gehört eine antiseptische Lokalthherapie mit Jodsalbe, evt. eine Tetracyclin Salbe oder Silbernitratlösung 30%ig.

Beim Grad 2 wird bereits eine antibiotische, antimykotische oder antivirale Therapie empfohlen. Dies hängt vom Antibiogramm und dessen Keimspektrum ab.

Bei Grad 3 oder 4, einem pyrogenen Granulom wird zur antibiotischen, antimykotischen oder antiviralen Therapie noch der/die ChirurgIn für eine eventuelle Intervention hinzugezogen (Nagelschienung, Nagelspange). Zudem muss die betroffene Stelle geröntgt werden, um eine Knochenbeteidigung auszuschließen. Fachärztlicher Rat aus dermatologischer Sicht ist unbedingt notwendig. Hinzu kommt noch eine adäquate Schmerztherapie, meist mit nichtsteroidalen Entzündungshemmern (Gutzmer, 2011).

Der betroffene Nagel wird meist durch einen dünnen, anpassungsfähigen Polyurethanschaumverband geschützt.

### **3.8 Haarveränderungen**

Nach einigen Monaten können störende Haaranomalien auftreten. Diese sind völlig harmlos, für den/die PatientInnen allerdings oft sehr störend.

#### **3.8.1 Trichomegalie/Alopezie/Hypertrichose**

Charakteristisch für eine EGFR-Therapie sind die langen und krausen Wimpern (Trichomegalie), die sich teilweise auch verfärben. Die Augenbrauen werden dicker und steifer und brüchiger. Die Kopfhaare wachsen langsam und weisen eine Kräuselung und Verlängerung auf. Haarausfall (Alopezie) am Kopf sowie an Armen und Beinen tritt nur selten auf. Im Gesicht kann sich ein feines Flaumhaar bilden (Hypertrichose).



Abbildung 9: Alopezie (Lacouture M., 2006)



Abbildung 10: Trichomegalie (Lacouture M. , 2006)



Abbildung 11: Hypertrichose (Mitchell, 2007)

### 3.8.2 Behandlung

Es ist wichtig, die PatientInnen darüber aufzuklären, dass diese Veränderungen harmlos sind. Die Wimpern sollten allerdings mit einer Irisschere regelmäßig gekürzt werden, um eine Konjunktivitis zu vermeiden. Liegt eine ausgeprägte Hypertrichose vor, kann eine Laserepilation helfen. Auf keinen Fall sollten die Haare mit Wachs entfernt oder ausgezupft werden (ESMO, Trichomegalie-Hypertrichose, 2009).

### 3.9 Weichteiltoxizität

In ganz seltenen Fällen berichten Studien neben schweren Hautreaktionen auch lokale Abszesse, die chirurgischer Intervention nötig machen, sowie infektiöse Komplikationen bis hin zur Sepsis oder nekrotisierenden Faszitis. Ohne eine sofortige adäquate Behandlung kann es zu lebensbedrohlichen Zuständen und

tödlichen infektiösen Komplikationen kommen. In solchen Fällen ist die EGFR-Inhibitor Therapie sofort zu unterbrechen oder abubrechen (Amgen Europe).

## 4 Management der Hautreaktionen

Im Allgemeinen kann gesagt werden, dass die Aufklärung ein ganz wichtiger Punkt im Management der Hautreaktionen ist. Hier sind einige Punkte aufgelistet, die im Aufklärungsgespräch nicht fehlen dürfen:

- Als Prophylaxe oder später beim Auftreten der ersten Hauterscheinungen ist eine seifenfreie Reinigung der Haut mit pH-neutralen Bade- und Duschzusätzen, am besten aber nur mit lauwarmem Wasser zu empfehlen.
- Auf eine regelmäßige und konsequente Hautpflege ist zu achten.
- In der späten Phase der Therapie sollten für die Gesichtspflege, weil die Haut meist sehr trocken ist, parfümfreie, rückfettende 10 % Urea-haltige Pflegeprodukte verwendet werden - bei ganz schlimmer Hauttrockenheit sogar eine Fettsalbe. In der frühen Phase reicht eine schnell einziehende, ebenfalls parfümfreie, nicht fettende Tagescreme.
- Für die Körperpflege gilt dasselbe. In der frühen Phase ist eine hydrophile, nicht fettende, parfümfreie, dexpanthenolhaltige Körperlotion zu empfehlen, in der späten Phase eine rückfettende Körperlotion mit bis zu 10% Urea.
- Auch auf Sonnenschutz ist gut zu achten. Direkte Sonneneinstrahlung soll möglichst gemieden werden – der Lichtschutzfaktor der Sonnencreme soll mindestens 30 sein. Ein Sonnenhut und entsprechende Kleidung werden empfohlen, weil die Photoprotektion durch die EGFR-Inhibition verringert wird. Es kann aber auch durch die Wechselwirkung zwischen einem verordneten Antibiotikum, UVA-Licht und dem körpereigenen Gewebe zu einer phototoxischen Reaktion kommen.
- Um die Haut nicht zu reizen und Mikroverletzungen zu vermeiden sollte auf ein starkes Rubbeln mit dem Handtuch verzichtet werden.
- Eine Mikrotraumatisierung kann auch durch Rasieren hervorgerufen werden. Darum ist vor allem bei Nassrasuren höchste Vorsicht geboten.
- Heißes Föhnen der Haare ist gefährlich. Verbrennungsgefahr!

- Okklusionseffekte z.B. durch langes Tragen von Gummihandschuhen können ebenfalls zu Hautirritationen führen.
- Durch Manipulation an den Hautveränderungen steigt die Infektionsgefahr.
- Zu enges Schuhwerk führt zu Druckstellen und kann einen Dekubitus oder Paronychien verursachen (Arzbach, 2012).

## 5 Resümee und Schlussfolgerung

Abschließend bleibt zu sagen, dass EGFR-Inhibitoren einen neuen, sehr vielversprechenden Therapieansatz bei malignen Erkrankungen darstellen. Leider werden bei einer EGFR-Inhibitor-Therapie nicht nur die Tumorzellen blockiert, sondern auch die Keratinozyten und Haarwurzeln, die den EGFR physiologisch exprimieren. Dadurch werden die epidermalen Zellen verändert und Entzündungsmediatoren werden vermehrt in der Haut produziert. Akneförmige Exantheme, schmerzhaftes Paronychien, Xeroderma cutis, Rhagaden, Haarveränderungen und Pruritus usw. sind einige davon. Dies stellt eine große therapeutische Herausforderung dar. Durch ein Dreistufenkonzept wird versucht, die Nebenwirkungen möglichst gering zu halten. Die erste Stufe beinhaltet vor allem die Aufklärung des Patienten, die zweite Stufe die Behandlung der Hautveränderungen durch den behandelnden Arzt und die Pflege, die möglichst schnell nach deren Auftreten eingeleitet werden sollten und in der dritten Stufe die erweiterte Behandlung durch erfahrene Dermatologen. Derzeit laufen einige Studien, in denen abgewogen wird, ob eine prophylaktische Anwendung von Vitamin K1 Creme zusätzlich zu einer prophylaktischen oralen Antibiotikatherapie vor Beginn der Behandlung die Skin Rash-Reaktion, aber auch andere Hauterscheinungen, die durch anti-EGFR-Therapien hervorgerufen werden, vermindern kann (Gutzmer, 2011).

Ziel der Behandlung ist auf jeden Fall einerseits die Prophylaxe dieser kutanen Nebenwirkungen zur Vermeidung von Therapieabbrüchen, andererseits auch ein adäquates Management der Hautreaktionen, um eine gute Lebensqualität der PatientInnen zu gewährleisten, sie psychisch und psycho-sozial zu unterstützen und so ein Fortsetzen der Therapie zu ermöglichen.

Schlüsselwörter: EGF-Inhibitor, kutane Nebenwirkungen, Papulopustulöses Exanthem, anti-EGFR, epidermal growth factor receptor inhibitors, cutaneous side-effects

## 6 Fallbeispiel

### 6.1 Anamnese

Im Rahmen meiner Arbeit durfte ich auf der Internen Abteilung Onkologie in Dornbirn Herrn X, Jahrgang 1949 kennenlernen. Der 68-jährige Patient hat bei einer Körpergröße von 168 cm ein Körpergewicht von 65 kg, was einem BMI von 23 kg/m<sup>2</sup> entspricht. Herr X leidet seit August 2016 an einem metastasierenden Sigma-Carcinom (KRAS und NRAS Wildtyp). Zudem sind diffus verteilte Lebermetastasen und Lymphknotenmetastasen im Bereich des Mesenterialhilius bekannt. Im September 2016, nach Diagnosestellung, wurde bei Herrn X eine Sigma-Teilresektion mit Seit-zu-Seit Anastomose und Lymphknotenmetastasenextirpation durchgeführt. Postoperativ wurde bei Herrn X noch eine Pneumonie beidseits und eine Peritonitis mit Aszites diagnostiziert, auch Pleuraergüsse und ein Perikarderguss traten postoperativ auf. Im Oktober 2016 erhielt Herr X noch einen Port a Cath implantiert und anschließend eine Chemotherapie (FOLFOX) kombiniert mit einer EGFR-Inhibitor Therapie (Panitumumab®). Während der der Therapie traten bei Herrn X massive Hauterscheinungen im Gesicht auf. Von diesen Hauterscheinungen mit Fotodokumentation handelt das Fallbeispiel.

Herr X ist pensionierter Beamter, ist verheiratet und hat eine erwachsene Tochter. Seine Gattin ist Krankenschwester und übernimmt die häusliche Pflege. Herr X liest gerne die Beipackzettel seiner Medikamente, wobei er genaues Augenmerk auf die Nebenwirkungen legt. Bei der Einnahme kann er daher sehr stur sein, wenn ihn eine Nebenwirkung erschreckt oder er das Gefühl hat, sie schränke ihn in seinen Hobbies, die die Berge, lesen, reisen und schwimmen sind, ein.

Auf Anfrage willigt Herr X mündlich und schriftlich in die Erstellung dieses Fallbeispiels mit Fotodokumentation ein. (Die Einverständniserklärung ist schriftlich bei der Autorin der Projektarbeit hinterlegt)

## 6.2 Verlauf

10.11.2016

In einem langen Aufklärungsgespräch wird Herr X über die bevorstehende Chemotherapie und deren Nebenwirkungen, aber auch über die Antikörpertherapie (EGFR-Inhibitor-Therapie) und ihre möglichen Hauterscheinungen aufmerksam gemacht. Schon vor Therapiebeginn erhält der Patient als Prophylaxe gegen die Hauterscheinungen 100mg Doxycyclin® (2 x täglich) und die dringende Empfehlung, im Gesicht eine nicht fettende Tagescreme zu verwenden und auf eine regelmäßige und konsequente Hautpflege zu achten. Herrn X wird empfohlen, sich am besten nur mit lauwarmen Wasser zu waschen, keine Seife zu verwenden und wenn, dann nur neutrale Bade- und Duschzusätze zu verwenden. Weil Herr X so gerne in die Natur geht, wird er speziell noch auf einen guten Sonnenschutz aufmerksam gemacht. Er soll die direkte Sonneneinstrahlung vermeiden und einen Sonnenhut tragen. Auch auf das Vermeiden von zu engem Schuhwerk wird er aufmerksam gemacht. Hr. X soll zudem sehr vorsichtig beim Rasieren sein, weil dabei oft schnell Mikroverletzungen, die zu einer Entzündung führen können, auftreten.

Anschließend erhält Herr X die erste Chemotherapie mit einer EGFR-Inhibitor-Antikörpertherapie (Panitumumab®).

Daheim hält sich Herr X trotz der verzweifelten Versuche seiner Frau, auf die Körperpflege zu achten, nicht an die Empfehlungen. Er nimmt anfangs nur die Hälfte der Antibiotikadosis ein (50mg Doxycyclin®), später setzt er es ab und beharrt darauf, dass die mit der Zeit aufgetretenen Hautreaktionen vom Antibiotikum kommen und die Einnahme zu einer Leberschädigung führen könne. Weil Herr X auf Sonnenschutz leider komplett verzichtet, ist die Annahme, dass sich der Hautausschlag mit der Antibiotikatherapie zusätzlich verschlechtert habe, auf Grund der möglichen phototoxischen Reaktion gar nicht so unbegründet.

Am 29.11.2016 kommt Hr. X mit einer trockenen, stark geröteten Gesichtshaut mit eitrigen Pusteln und teils irritierten, entzündeten Hautarealen in die onkologische Ambulanz. Zudem leidet er an starkem Juckreiz im ganzen Gesicht.



**Abbildung 12: Xerose mit starkem Pruritus, stark gerötete Gesichtshaut und Pusteln (Hollenstein E., 2016)**

Lt. Arztverordnung wird Herrn X wiederum ein Antibiotikum (Doxycyclin® 100mg) verordnet. Er erhält ein Antihistaminikum (Zyrtec®) gegen den Juckreiz. Kühlende Umschläge mit Topfen und Coolpacks werden empfohlen und sollen ebenfalls den Juckreiz mildern. Ein Dermatologe wird ebenfalls kontaktiert. Dieser verordnet lokal mehrmals täglich die bei uns nur für Studienpatienten zu Verfügung stehende Reconval K1® (ureahaltige und Vitamin K1 haltige) Creme an den trockenen Stellen. An den entzündlichen Arealen soll zudem eine antibiotische Salbe (Baneocinsalbe®) aufgetragen werden. Dem Patienten wird auch erklärt, dass der Antikörper, falls er das Antibiotikum erneut nicht einnehme, wegen Selbstgefährdung abgesetzt werden müsse. Das Blutbild ist, bis auf eine leichte Thrombopenie (115000) stabil.

Am 5.12.2016 kommt Herr X erneut, das Gesicht durch einen Schal verhüllt, in die onkologische Tagesklinik. Der Hautzustand im Gesicht hat sich deutlich verschlechtert. Herr X habe das Antibiotikum zu Hause laut seiner Gattin wieder nur unregelmäßig in verminderter Dosis eingenommen und die Pflege der Gesichtshaut wiederum komplett vernachlässigt.



Abbildung 13: Hautbefund am 05.12.2016 (Hollenstein E., 2016)

Wegen ständigem Juckreiz haben sich diverse Hautareale durch Kratzeffekte im Gesicht vermehrt entzündet. Die schon vorbestehend trockene Haut ist vor allem im Wangenbereich teilweise aufgerissen und blutet immer wieder, das gesamte Gesicht ist eitrig-krustig belegt. Die Lippen sind ebenfalls aufgerissen und entzündlich belegt. Eine ausgeprägte Mukositis verursacht starke Schmerzen und Herr X hat 5 kg abgenommen. Ein Skin Rash Grad 4 wird diagnostiziert. Die Chemo/Antikörpertherapie wird zunächst verschoben und Herr X wird stationär aufgenommen. Herr X leidet auch psychisch sehr unter den Hautnebenwirkungen. Er traut sich nicht mehr unter die Leute und schon gar nicht mehr ins Schwimmbad. Aus seinem sozialen Umfeld hat er sich komplett zurückgezogen.

Er erhält ein Einzelzimmer. Erneut wird er darüber aufgeklärt, wie wichtig es ist, sich an die medikamentöse Therapie und an die Hautpflegeempfehlungen zu halten. Ansonsten könne die Therapie auch nach Abklingen der akuten Symptome nicht fortgesetzt werden.

- Hr. X erhält eine Steroidtherapie (Urbason® 40 mg Tabletten 1 x täglich) und ein neues Antibiotikum (Keflex® 1000 mg Tabletten, 2 x täglich), das er im Krankenhaus unter Aufsicht einnimmt.
- Zudem wurde Hr. X mehrmals täglich mit Reconval K1® Creme eingecremt und an den entzündeten Stellen im Wangenbereich mit einer antibiotischen Salbe (Baneocinsalbe®) behandelt.
- Er erhält immer wieder kühlende Topfenwickel gegen den Juckreiz und eine adäquate Schmerztherapie mit Opiaten. (Hydal® 8mg Tabletten 2 x tgl)
- Die Lippenpflege wird mit Bepanthal® Lippenbalsam vorgenommen.
- Mehrmals täglich werden milde, analgesierende, antientzündliche Mundspülungen mit Glandomed® verordnet. Hr. X spült zudem noch mit Salbeitee.
- Außerdem wird die Kost auf weiche, nicht zu heiße und milde Speisen umgestellt. Vor dem Essen nimmt Herr X ein Lokalanästhetikum (Xylocaingel®) ein, das eine betäubende Wirkung hat.

Am 10.12. 2016 hat sich der Hautzustand von Herrn X schon deutlich verbessert und er kann zunächst wieder mit der dringenden Empfehlung, die Pflegeempfehlungen einzuhalten, in häusliche Pflege entlassen werden. Die Schleimhaut im Mund ist wieder intakt. Herr X hat zwar noch nicht viel Appetit, kann aber wieder schmerzfrei Nahrung zu sich nehmen. Die Lippen sind noch empfindlich, darum wird ihm weiterhin milde Kost empfohlen.



**Abbildung 14: Hautzustand am 10.12.2016 nach stationärem Aufenthalt (Hollenstein E., 2016)**

Am 23.12.2016 wird Herr X erneut in der Ambulanz vorstellig. Er hat die Hautpflege daheim weitergeführt. Die antikörperbedingten, cutanen Hautveränderungen sind vollkommen abgeheilt. Die Mundschleimhaut ist wieder völlig intakt, allerdings noch sehr empfindlich. Die offenen Stellen an den Lippen sind rückläufig und schmerzen nicht mehr. Die Chemotherapie kann fortgesetzt werden. Die EGFR-Inhibitor Therapie wird zunächst, auch auf Wunsch des Patienten, pausiert. Eine dosisreduzierte Fortführung zu einem späteren Zeitpunkt wird aufgrund des guten Ansprechens empfohlen, derzeit aber vom Patienten abgelehnt.



**Abbildung 15: Weitere Verbesserung 2 Wochen nach Entlassung (Hollenstein E., 2016)**

## 7 Literaturverzeichnis

- AHOP (2009).** Kursbuch: Zielgerichtete Therapien in der Tumorbehandlung. EONS (European Oncology Nursing Society)
- Alberta Health Services (2012).** Prevention and Treatment of Rash in Patient treated with EGFR Inhibitor therapies.  
<http://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-supp003-egfri-rash.pdf> (17. 3 2017)
- Amgen Europe (o.J.).** Arzneimittelinformation.  
[http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160413134660/anx\\_134660\\_de.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160413134660/anx_134660_de.pdf) (27. 3 2017)
- Amgen Europe (2015).** Hautreaktionen nach Behandlung mit Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR-) Antikörpern: Ein Foto-Leitfaden. Amgen Oncology
- Arzbach, V. (2012).** Pharmazeutische Zeitung online.  
<http://www.pharmazeutische-zeitung.de/?id=42038> (27. 2 2017)
- Bannert, C. (2005).** Mucositis.de. <http://www.mucositis.de/mucositis/mucositis-eine-uebersicht.html> (27. 3 2017)
- ESMO (2009).** Trichomegalie-Hypertrichose-Grad-1-2. (ESMO OncologyPro - Educational Portal for Oncologists).  
<http://oncologypro.esmo.org/de/Guidelines-Practice/Haut-Toxizitaet-im-Zusammenhang-mit-EGFRI/Medizinische-Fachkreise/Prophylaxe-und-Therapie/Reaktives-Hautmanagement/Trichomegalie-Hypertrichose-Grad-1-2> (27. 3 2017)
- ESMO (2009).** Nagelveränderungen - Paronychie. (ESMO OncologyPro - Educational Portal for Oncologists).  
<http://oncologypro.esmo.org/de/Guidelines-Practice/Haut-Toxizitaet-im-Zusammenhang-mit-EGFRI/Medizinische-Fachkreise/Symptome-und-Graduierung/Paronychie> (27. 03 2017)
- Gutzmer, R. (2011).** Management kutaner Nebenwirkungen von EGFR-Inhibitoren: Empfehlungen eines deutschen Expertengremiums für den primär behandelnden Arzt. In: JDDG 09/2011, S. 195-203
- Lacouture, M. (2006).** Mechanisms of cutaneous toxicities to EGFR Inhibitors. In: Nat Rev Cancer 06/2006, S. 803-12

- Lacouture, M. (2011).** Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of EGFR inhibitor associated dermatologic toxicities. In: Support Care Cancer 2011, S.1079-95
- Lynch, T. (2007).** Epidermal growth factor receptor inhibitor-associated cutaneous toxicities: an evolving paradigm in clinical management. In: Oncologist 05/2007, S. 810-21
- Mitchell, E. (2007).** Clinical presentation and pathophysiology of EGFR inhibitor dermatologic toxicities. In: Oncology 2007, S. 4-9
- Pathologie Univ Klinik Aachen (2017).** Bestimmung des KRAS-Mutationsstatus. <https://www.ukaachen.de/kliniken-institute/institut-fuer-pathologie/krankenversorgung/bestimmung-des-kras-mutations-status.html>. (20. 02 2017)
- Pharmadab. (2010).** Beipacktext Reconval K1. Ljubljana, Slovenia: Pharmadab d.o.o.
- Potthoff, K. (2010).** Interdisciplinary management of EGFR-inhibitorinduced skin reactions. University of Mannheim. In: Annals of Oncology 08/2010
- Potthoff, K. M. (2010).** Therapie und Prophylaxe EGFR -Inhibitor induzierter Hautreaktionen. In: Arzneimitteltherapie 2010, S. 191-8
- Schlögel, H. (2017).** Lehrgangsunterlagen Wundmanagement 2016/2017 - Wundheilung mit komplementären Methoden. Innsbruck AZW
- Segaert, S. (2005).** Clinical signs, pathophysiology and management of skin toxicity during therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors. In: Ann Oncol 09/2005, S. 1425-33
- Ziesel, G. (2014).** Skintox 2: Newsletter. Merck.

## 8 **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Wirkung der EGFR-Inhibition in der Haut (Lacouture M. , 2006) .....	4
Abbildung 2: Zeitlicher Verlauf und Dynamik EGFR-Inhibitor-induzierter kutaner Nebenwirkungen (Gutzmer, 2011) .....	6
Abbildung 3: Grad 1 - schuppiger Hautausschlag (Lynch, 2007) .....	7
Abbildung 4: Grad 2 Exanthem unter EGFR Therapie; konfluierende, papulöse Effloreszenzen (Amgen, 2015) .....	8
Abbildung 5: Grad 3 - akneförmiger Hautausschlag - Schmerzen, Entstellung, Ulcerationen, Hautschuppung (Amgen, 2015).....	8
Abbildung 6: Austrocknungsekzem unter EGFR-Blockade (Gutzmer, 2011) .....	12
Abbildung 7: Fissur (Segaert, 2005).....	14
Abbildung 8: Paronychie Grad 3 (Mitchell, 2007) .....	19
Abbildung 9: Alopezie (Lacouture M. , 2006).....	20
Abbildung 10: Trichomegalie (Lacouture M. , 2006).....	21
Abbildung 11: Hypertrichose (Mitchell, 2007).....	21
Abbildung 12: Xerose mit starkem Pruritus, stark gerötete Gesichtshaut und Pusteln (Hollenstein E., 2016) .....	27
Abbildung 13: Hautbefund am 05.12.2016 (Hollenstein E., 2016).....	28
Abbildung 14: Hautzustand am 10.12.2016 nach stationärem Aufenthalt (Hollenstein E., 2016).....	30
Abbildung 15: Weitere Verbesserung 2 Wochen nach Entlassung (Hollenstein E., 2016) .....	31

## **9 Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Skin Rash Gradeinteilung nach UICC (Lacouture M. , 2011) .....	9
Tabelle 2: Xerose: Graduierung und Therapie (Potthoff K., 2010) .....	13

## 10 Anhang

### **Eidesstattliche Erklärung und Einverständniserklärung**

für die Publikation der vorher genannten Abschlussarbeit (FBA/ SAA)  
einschließlich Foto- und Videomaterial

Ich erkläre, dass ich meine Abschlussarbeit (FBA/ SAA) selbstständig verfasst und alle in ihr verwendeten Unterlagen, Hilfsmittel und die zugrunde gelegte Literatur genannt habe. Ich, als alleinige InhaberIn aller Rechte am genannten Werk und dem Verfügungsrecht über eventuell beiliegende selbst erstellte Abbildungen, Fotos, Graphiken, Tabellen, Filmmaterial, etc., räume dem Ausbildungszentrum West (AZW) das zeitlich unbegrenzte, unentgeltliche Recht ein, meine Abschlussarbeit (FBA/ SAA) den jeweiligen technischen Standards angepasst, elektronisch im Dateiformat „pdf“ ohne Kennwortschutz, zu archivieren und online im Internet einem unbestimmten Personenkreis unentgeltlich und zeitlich unbefristet zur Verfügung zu stellen.

Es ist mir bewusst, dass bei einer Datenmigration eine etwaige Änderung von Form, Umfang oder Darstellung des Werks aus technischen Gründen nicht von vornherein ausgeschlossen werden kann und ich habe diesbezüglich keine Einwände. Ich nehme zur Kenntnis, dass die vorgelegte Arbeit mit geeigneten und dem derzeitigen Stand der Technik entsprechenden Mitteln (Plagiat Erkennungssoftware) elektronisch überprüft wird. Zu diesem Zweck wird die vorne genannte Arbeit auf dem Server des Softwareanbieters gespeichert und zum Vergleich mit anderen Arbeiten herangezogen. Ebenso nehme ich zur Kenntnis, dass auch bei auszugsweiser Veröffentlichung meiner Abschlussarbeit das Ausbildungszentrum West und die BetreuerInnen zu nennen sind.

Dieses Einverständnis kann jederzeit, auch teilweise, widerrufen werden und gilt ansonsten zeitlich unbeschränkt.

Innsbruck, im Mai 2017

Name: \_\_\_\_\_