

## Klinik und Management kutaner Nebenwirkungen unter zielgerichteter Tumorthherapie

# Supportive Cancer Care

Janina Below, Peter Arne Gerber  
Klinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Düsseldorf

### Zusammenfassung

Zielgerichtete Therapeutika zur Behandlung von Krebserkrankungen hielten in den letzten Jahren immer mehr Einzug in onkologische Therapieregime. Viele dieser neuen Wirkstoffe gehen mit kutanen Nebenwirkungen einher. Das adäquate Management dieser Nebenwirkungen ist eine fachliche Herausforderung und die Expertise des Dermatologen sollte eingeholt werden.

**Schlüsselwörter:** zielgerichtete Therapeutika, EGFR-Inhibitoren, Hand-Fuß-Syndrom, BRAF-Inhibitoren

### Abstract

Targeted therapies became an essential part in the treatment of various cancer entities in recent years. Many of these new agents cause cutaneous adverse events. The adequate management of these adverse events is a therapeutical challenge, and the patients should be treated by an experienced dermatologist.

**Key words:** targeted therapy, EGFR-inhibitor, hyperkeratotic hand-foot skin reaction, BRAF-inhibitor

Nach Angaben des Robert-Koch-Instituts sind allein in Deutschland in den vergangenen Jahren etwa eine halbe Millionen Menschen jährlich an Krebs erkrankt. Gemäß WHO wurden 2012 weltweit sogar 14 Millionen Neuerkrankungen an Krebs verzeichnet. Nicht zuletzt vor dem Hintergrund dieser Zahlen war die Entwicklung zielgerichteter Wirkstoffe ein Meilenstein für die Onkologie und die gesamte Medizin, da konventionelle Chemotherapeutika teils nur mäßigen Nutzen erbrachten und aufgrund ihrer Zytotoxizität mit erheblichen Nebenwirkungen einhergingen.

### Meilenstein mit Nebenwirkungen

Gerade in den letzten Jahren nahm die Entwicklung neuer Pharmaka rasant zu. Da der Entstehung nahezu aller Karzinome molekulare Aberrationen zugrunde liegen, eroberten insbesondere die sogenannten zielgerichteten Therapeutika den Markt. Diese greifen im Gegensatz zu konventionellen Chemotherapeutika in spezifische Mechanismen der Karzinogenese ein und somit gezielt Tumorzellen an. Jedoch verursachen diese zielgerichteten Therapeutika trotz ihrer vermeintlich spezifischen Wirkmechanismen ein nicht unerhebliches Spektrum an Nebenwirkungen. So gehören kutane Toxizitäten

zu den häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Diese sind von besonderer Relevanz, da sie einen signifikanten Einfluss auf die Lebensqualität des Patienten haben und eine außerordentliche psychosoziale Belastung darstellen.

Das Management der kutanen Nebenwirkungen fällt in das Fachgebiet des Dermatologen. Die Bedeutung einer adäquaten Behandlung wird deutlich, wenn man bedenkt, dass ein exazerbierter Hautbefund zu einer Dosisreduktion oder gegebenenfalls sogar zu einem Abbruch einer lebensnotwendigen Krebstherapie führen kann. Jedoch sollten diese Maßnahmen nur die Ultima Ratio nach einer konsequenten und adäquaten dermatologischen Therapie darstellen.

### Inhibitoren des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR)

Der Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) gehört zur Familie der Tyrosinkinase-Rezeptoren. Unter physiologischen Bedingungen wird der EGFR in der Zellmembran nahezu aller Epithel- sowie Stromazellen exprimiert und ist entscheidend an der Regulation zentraler zellulärer Funktionen beteiligt, wie etwa der Proliferation, der Migration und der Differenzierung. Bemerkenswert an seiner Rolle in der Pathophysiologie von Karzinomen ist, dass rund 30 Prozent aller humanen Tumoren vermehrt EGFR exprimieren<sup>1</sup>.

Eine Überexpression des EGFR findet man unter anderem in diversen soliden Tumoren wie dem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC), dem Kolonkarzinom oder dem Mammakarzinom. Bei Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich (HNC) wird EGFR sogar in mehr als 90 Prozent der Fälle vermehrt exprimiert.



Abb. 1: Papulopustulöses Exanthem (Rash) unter Therapie mit einem EGFR-Inhibitor.

Zu den aktuell verfügbaren EGFR-Inhibitoren gehören die niedermolekularen Tyrosinkinase-Inhibitoren Erlotinib, Gefitinib und Afatinib sowie die monoklonalen Antikörper Cetuximab und Panitumumab. Ihr Wirkmechanismus beruht auf der direkten Blockade des EGFR. Infolgedessen kommt es zur Inhibierung der nachgeschalteten Signalwege, zum Beispiel des MAPK-Signalwegs.

#### Durch EGFR-Inhibitoren induzierte kutane Nebenwirkungen

Mehr als 90 Prozent der Patienten, die eine systemische Therapie mit EGFR-Inhibitoren erhalten, entwickeln innerhalb der ersten Tage bis Wochen kutane Nebenwirkungen<sup>2</sup>. Am häufigsten treten ein papulopustulöses Exanthem, Xerosis cutis sowie Pruritus auf. Pathophysiologisch induziert der Verlust der EGFR-Signaltransduktion eine Chemokin-Zytokin-vermittelte kutane Entzündungsreaktion<sup>3</sup>. Auch eine perifollikuläre Akkumulation dermalen Mastzellen wurde beschrieben<sup>4</sup>.

Das klinische Bild dermatologischer Nebenwirkungen unterliegt einem zeitlichen Wandel. Etwa ein bis zwei Wochen nach Einleitung einer systemischen Therapie mit EGFR-Inhibitoren tritt ein papulopustulöses Exanthem („Rash“) auf (Abb. 1). Dieses ist insbesondere im Bereich seborrhöischer Areale lokalisiert (Dekolleté, oberer Rücken, Gesicht und Kopfhaut) und gelegentlich mit Pruritus assoziiert. Aber auch Schmerzen und Brennen können den Rash begleiten. Entgegen der häufigen Beschreibung als „akneiformer Rash“ finden sich jedoch keine Komedonen oder nodulozystischen Effloreszenzen. Demnach ist die Beschreibung des Rash als „rosaceiform“ treffender. Der Rash kann durch UV-Exposition oder andere physikalische Traumata im Sinne einer Köbnerisierung provoziert oder aggraviert werden<sup>5</sup>.

Hervorzuheben ist, dass Auftreten und Schweregrad des Rash sowohl mit dem therapeutischen Ansprechen als auch mit dem Gesamtüberleben positiv korrelieren<sup>6,7</sup>. Dementsprechend gilt er derzeit als bester Surrogatmarker der Therapie<sup>7</sup>.

Ein weiterer interessanter Aspekt ist die erhöhte Inzidenz an schwerwiegenden **Radio-dermatitiden** unter Kombination von EGFR-Inhibitoren mit einer Radiotherapie<sup>8</sup>. Es wurde aber auch beschrieben, dass zuvor bestrahlte Areale vom Rash ausgespart werden. Dies wird auf eine mögliche Depletion von Stammzellen der Lamina basalis, von residenten antigenpräsentierenden Zellen oder auf den Verlust von Hautadnexen zurückgeführt<sup>9</sup>.

Klinisch relevant ist zudem das erhöhte Risiko einer **bakteriellen Superinfektion**, da die Behandlung mit EGFR-Inhibitoren zur Dysregulation der antimikrobiellen Abwehr führt<sup>1,3</sup>. Auch eine verstärkte Besiedlung mit *Demodex-folliculorum*-Milben wurde beschrieben<sup>10</sup>.

Aufgrund der abnormen Keratinozytendifferenzierung und einem Verlust von Barriereproteinen infolge der Inhibition des EGFR entwickeln Patienten innerhalb der ersten drei Monate eine progrediente **Xerosis cutis**. Diese ist nach dem papulopustulären Rash die zweihäufigste Nebenwirkung und

besteht typischerweise verstärkt im Bereich der Extremitäten.

Langfristig kommt es außerdem zu einer erhöhten Fragilität der Haut, was die Entstehung von schmerzhaften Fissuren begünstigt.

Etwa ab dem zweiten Monat treten **Veränderungen der Haarstruktur und des Haarwachstums** auf, die von verlangsamttem Wachsen und Brüchigkeit bis hin zur Alopezie reichen können<sup>11</sup>. Diese ist meist mild ausgeprägt und in der Regel nach Beendigung der Therapie rückläufig. Allerdings wurden auch vernarbende Formen beschrieben<sup>11</sup>. Darüber hinaus wird eine Trichomegalie und Kräuselung der Wimpern beobachtet, die unter Umständen nach innen wachsen und somit zu **ophthalmologischen Komplikationen** führen können<sup>12</sup>.

**Veränderungen der Nägel** treten gewöhnlich innerhalb der ersten sechs Monate auf<sup>13</sup>. Insbesondere werden Paronychien, Granuloma-pyogenicum-artige Läsionen und brüchige Nägel beobachtet.

### Management der durch EGFR-Inhibitoren induzierten kutanen Nebenwirkungen

Um ein adäquates Management gewährleisten zu können, sollten die Patienten in den ersten sechs Wochen nach Therapiebeginn engmaschig, zum Beispiel alle zwei Wochen, auf Nebenwirkungen hin untersucht werden. Im weiteren Verlauf können die Kontrollen monatlich erfolgen<sup>13</sup>.

#### Papulopustulärer Rash

Hinsichtlich der Compliance ist es wichtig, dem Patienten mitzuteilen, dass der Rash eine häufige Nebenwirkung ist und ein Indikator für die Effektivität der Therapie sein kann.

Das Management des Rash erfolgt entsprechend des Schweregrades, der meist gemäß der Common Terminology Criteria for Adverse Events des US-amerikanischen National-Cancer-Institutes eingeteilt wird (NCI-CTCAE). Die Beurteilung des Schweregrades erfolgt abhängig von der betroffenen Körperoberfläche (body surface area = BSA) sowie von der Limitierung bezüglich Alltagsaktivitäten (activities of daily living = ADL).

Zur Behandlung eines leichtgradigen papulopustulären Exanthems, das weniger als zehn Prozent der Körperoberfläche betrifft, sind meist topische Glukokortikosteroide und Waschungen mit nicht-alkoholischen antiseptischen Agenzien ausreichend.

Betrifft das Exanthem bereits 10 bis 30 Prozent der Körperoberfläche, ist meist eine systemische Therapie indiziert. Tetracykline stellen nach Ansicht einiger Autoren die First-Line-Therapie dar<sup>13</sup>. Standard ist hier Doxycyclin in einer Dosierung von 100 bis 200 mg pro Tag. Viele Onkologen nutzen systemisches Doxycyclin in entsprechender Dosierung auch im Zuge einer proaktiven Therapie gemäß „STEPP“-Protokoll<sup>14</sup>. Die Gabe des Antibiotikums reduziert hierbei die Frequenz höhergradiger Rash signifikant. Zudem können kurzfristig mittel- bis hochpotente topische Glukokortikosteroide angewendet werden, zum Beispiel Mometasonfuorat-haltige Externa. Dies kann in Kombination mit einem topischen Antibiotikum erfolgen<sup>15</sup>.

Bei protrahierten, schweren Verläufen kann eine systemische Therapie mit Isotretinoin in Betracht gezogen werden<sup>11,15,2</sup>.

Falls mehr als 30 Prozent der Körperoberfläche betroffen sind, sollte der EGFR-Inhibitor zeitweise pausiert werden<sup>16</sup>.

Zu den präventiven Allgemeinmaßnahmen gehört unter anderem ein konsequenter Lichtschutz sowie eine intensive Hautpflege mit feuchtigkeitsspendenden Externa, wobei Salbengrundlagen zu bevorzugen sind<sup>13</sup>. Die Patienten sollten keine austrocknenden Agenzien wie reizende Seifen und Duschgel verwenden und nicht in heißem Wasser baden. Orale Antihistaminika können zur Behandlung des Pruritus eingesetzt werden, jedoch profitiert davon nur ein begrenzter Anteil der Patienten<sup>13</sup>. Überdies wurde beschrieben, dass der NK1-Antagonist Aprepitant selbst schweren Pruritus signifikant lindert, der durch zielgerichtete Therapeutika hervorgerufen wird<sup>17,18</sup>.

#### Nagelveränderungen und Rhagaden

Präventiv sollten Hände und Füße möglichst trocken gehalten und jegliche Art von Trauma vermieden werden<sup>13</sup>.

Bei Paronychien sind tägliche antiseptische Bäder, zum Beispiel mit Kaliumpermanganat<sup>13</sup>, sowie die Anwendung von mittelpotenten topischen Glukokortikosteroiden wie Betamethasonvalerat zwei- bis dreimal täglich empfehlenswert<sup>16</sup>. Bei klinischen Zeichen einer Superinfektion sind zudem topische oder systemische Antibiotika bzw. Antimykotika indiziert<sup>11,16</sup>. Zur Behandlung von Fissuren eignen sich Zinkoxid-haltige oder feuchtigkeitsspendende Externa. Schmerzhaft, tiefe Rhagaden können zum Beispiel durch Cyanoacrylat-haltige Flüssigkleber versiegelt werden<sup>11</sup>.

#### Strahlendermatitis

Die schwere Strahlendermatitis unter EGFR-Inhibitoren kann eine lebensbedrohliche Komplikation darstellen, die umgehende Maßnahmen erfordert. In Fällen eines ausgeprägten Erythems bis hin zu

einer nicht-konfluierenden Desquamation sollten der Hautbefund täglich kontrolliert sowie die Einnahme der EGFR-Inhibitoren unterbrochen werden. Im Falle einer großflächig konfluierenden, nässenden Desquamation sollten topische Glukokortikosteroide, antiseptische Maßnahmen sowie systemische Breitspektrum-Antibiotika angewendet werden. Überdies sollte eine Pausierung der Radiotherapie in Betracht gezogen werden<sup>2</sup>.

### Multikinase-Inhibitoren

Sorafenib und Sunitinib sind niedermolekulare Multikinase-Inhibitoren (MKI), die unter anderem den Vascular Endothelial Growth Factor Receptor (VEGFR) blockieren.

### Multikinase-Inhibitoren-assoziierte kutane Nebenwirkungen

Bei etwa 34 bis 48 Prozent der Patienten, die Sorafenib und 19 bis 36 Prozent der Patienten, die Sunitinib erhalten, tritt ein **Hand-Fuß-Syndrom** auf<sup>9</sup>. Initial zeigen sich palmo-plantar lokalisierte, scharf begrenzte Erytheme und Ödeme. Im weiteren Verlauf treten meist bilateral symmetrische, hyperkeratotische Plaques auf, insbesondere an Stellen mit vermehrter Reibung und erhöhtem Druck (Abb. 2).

Pathogenetisch relevant ist wahrscheinlich die Inhibition des VEGF. In mechanisch belasteten Arealen kann es zu kapillären Mikrotraumen kommen. Aufgrund der medikamentös gestörten kapillären Reparaturmechanismen kommt es in der Folge zu erhöhten Wirkstoffspiegeln im umgebenden Gewebe<sup>19</sup>.

Das Hand-Fuß-Syndrom zeichnet sich durch Symptome wie Schmerzen und Dysästhesien aus, daher sein Synonym: palmo-



Abb. 2: Hand-Fuß-Syndrom unter Therapie mit einem Multikinase-Inhibitor.

plantare Erythrodisästhesie. Das Hand-Fuß-Syndrom wird aber auch als Chemotherapie-induziertes akrales Erythem bezeichnet, da es ebenso durch konventionelle Chemotherapeutika wie Doxorubicin oder Docetaxel hervorgerufen werden kann<sup>19</sup>.

### Weitere dermatologische Nebenwirkungen

In den ersten Wochen nach Therapiebeginn können makulopapulöse Exantheme auftreten. Überdies wurden **Veränderungen der Haarstruktur, -dichte und -farbe** beschrieben. Insbesondere bei Patienten, die Sunitinib erhalten, wurden unter anderem eine reversible Depigmentierung oder auch eine gelbliche Verfärbung der Haare beobachtet<sup>20</sup>.

### Management des Hand-Fuß-Syndroms

Zur Prävention des Hand-Fuß-Syndroms gehören das Vermeiden von physischem Stress und Traumata ebenso wie die lokale Kühlung, zum Beispiel mittels „cold-

gloves“. Einen besonderen Stellenwert haben Urea-haltige Externa. Dies wurde unlängst in einer randomisierten kontrollierten Studie gezeigt, welche den prophylaktischen Effekt einer harnstoffhaltigen Creme auf Sorafenib-induziertes Hand-Fuß-Syndrom an 871 Patienten untersuchte. Nach etwa zwölf Wochen lag die Inzidenz des Hand-Fuß-Syndroms in der Gruppe von Patienten, die ein Urea 10 %-haltiges Externum drei Mal täglich applizierten, deutlich unter der Inzidenz der Kontrollgruppe (56 % vs 73,6 %) <sup>21</sup>.

Überdies zeigte sich in einer weiteren aktuellen randomisierten Phase-III-Studie ein Urea 10 %-haltiges Externum dem antioxidativ wirksamen Medizinprodukt Mapisal® überlegen<sup>22</sup>.

Systemische Retinoide haben sich zur Prävention des Hand-Fuß-Syndroms bisher nicht bewährt<sup>23</sup>.

Vor der Einleitung einer systemischen Therapie mit MKI sollten bestehende Hyperkeratosen durch einen Podologen abgetragen werden. Überdies sollte das Tra-



**Abb. 3:** Papulopustulöses Exanthem unter Therapie mit einem MEK-Inhibitor.

gen von engem Schuhwerk vermieden werden<sup>24</sup>. Und es sollten regelmäßige Untersuchungen des Patienten auf Zeichen eines beginnenden Hand-Fuß-Syndroms durchgeführt werden.

Der **Schweregrad 1** des Hand-Fuß-Syndroms zeichnet sich durch minimale Hautveränderungen ohne Schmerzen aus. Hier sollten pflegende und keratolytische Externa wie Urea 10 bis 40 Prozent oder Salicylsäure 5 bis 10 Prozent zur Anwendung kommen. Zudem sind bei nässenden Läsionen antiseptische Bäder, zum Beispiel mit Kaliumpermanganat, indiziert<sup>24</sup>.

Schmerzhafte Hautveränderungen, die den Patienten bei seinen alltäglichen Aktivitäten einschränken, werden dem **Schweregrad 2** zugeordnet. Zusätzlich zu den Maßnahmen des Schweregrads 1 sollten hochpotente topische Glukokortikosteroide wie Clobetasolpropionat zwei Mal täglich über sieben bis zehn Tage angewendet werden<sup>24</sup>.

Gehen die Hautveränderungen mit starken Schmerzen einher, welche die Fähigkeit des Patienten zur Selbstversorgung limitie-

ren, spricht man vom **Schweregrad 3**. Neben den empfohlenen Maßnahmen des Schweregrads 2 ist hier eine Unterbrechung der systemischen Therapie empfehlenswert. Diese sollte nur in reduzierter Dosierung fortgeführt werden, aber erst, sobald der Schweregrad 1 erreicht ist<sup>24</sup>.

### **BRAF- und MEK-Inhibitoren**

Der RAS-RAF-MEK-ERK-Signalweg ist wesentlich für Zellwachstum, -differenzierung und Apoptose. Eine BRAF-Mutation liegt bei etwa 40 bis 60 Prozent der kutanen malignen Melanome vor<sup>25</sup>. Aktuell sind in Deutschland sowohl die BRAF-Inhibitoren Vemurafenib und Dabrafenib als auch die MEK-Inhibitoren Trametinib und Cobimetinib zur Behandlung des metastasierten malignen Melanoms zugelassen.

### **Durch BRAF- und MEK-Inhibitoren induzierte kutane Nebenwirkungen**

Bei etwa 70 Prozent der Patienten unter Monotherapie mit Vemurafenib treten makulopapulöse **Exantheme** auf, die überwiegend am Körperstamm sowie an den Extremitäten lokalisiert sind.

Eine Monotherapie mit MEK-Inhibitoren führt unter anderem zu einem papulopustulösen Exanthem, der dem Rash durch EGFR-Inhibitoren ähnelt (Abb. 3). Überdies werden unter einer Vemurafenib-Monotherapie UV-A-induzierte fototoxische Reaktionen beobachtet. Im Rahmen einer Kombinationstherapie von BRAF- und MEK-Inhibitoren werden inflammatorische kutane Toxizitäten deutlich seltener beobachtet<sup>26</sup>.

Unter BRAF-Inhibitoren wurde überdies das Auftreten einer schmerzhaften **Pannikulitis** an den Extremitäten beschrieben, die mit Arthralgien einhergehen kann<sup>27</sup>.

Außerdem können sich unter BRAF-Inhibitoren bereits bestehende Nävi verändern sowie eruptive Nävi beobachtet werden. Des Weiteren wurde über die Entstehung von neuen primären **malignen Melanomen** berichtet<sup>28</sup>.

Charakteristisch ist zudem eine vermehrte Keratinozytenproliferation im Sinne von **verrukösen Keratosen** bis hin zu **Plattenepithelkarzinomen**, die bei etwa 20 bis 30 Prozent der Patienten auftreten können, überwiegend im ersten halben Jahr nach Therapiebeginn<sup>26</sup>. Pathogenetisch liegt hier wahrscheinlich eine paradoxe Aktivierung des MAPK-Signalwegs durch die Blockade von RAF in Zellen mit BRAF-Wildtyp zugrunde<sup>29</sup>.

Durch die Kombination von BRAF-Inhibitoren mit Inhibitoren der im MAPK-Signalweg nachgeschalteten MEK werden sekundäre squamoproliferative Läsionen praktisch nicht mehr beobachtet<sup>26</sup>.

Überdies wurde eine sogenannte **Radiation Recall Dermatitis** unter Vemurafenib beobachtet. Hierbei handelt es sich um einen subklinischen Strahlenschaden, der durch eine Behandlung mit Krebstherapeutika demaskiert wird<sup>30</sup>.

### **Management der durch BRAF- und MEK-Inhibitoren induzierten kutanen Nebenwirkungen**

Ein Exanthem des Schweregrads 2 oder 3 kann meist mittels topischer Glukokortikosteroide, zum Beispiel Mometasonfuorat, und systemischen Antihistaminika beherrscht werden. Nur schwere Fälle erfordern eine Unterbrechung der Therapie.

Verruköse Keratosen können klinisch Vorstufen nicht-melanozytärer kutaner Karzinome ähneln und sollten daher entsprechend behandelt werden. Bei Plattenepithel-

karzinomen sollte eine chirurgische Exzision erfolgen. Durch die Kombination von BRAF mit MEK-Inhibitoren spielen diese Läsionen aber in der täglichen Praxis heute nur noch eine untergeordnete Rolle.

## Literatur

- Funakoshi T, Suzuki M, Tamura K. Infectious complications in cancer patients treated with anti-EGFR monoclonal antibodies cetuximab and panitumumab: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2014;40:1221-1229.
- Homey B, Gerber PA, Wollenberg et al. Escalating therapy of cutaneous side effects of EGFR inhibitors: experience of German reference centers. *J Dtsch Dermatol Ges* 2012;10:559-562.
- Lichtenberger BM, Gerber PA, Holcman M et al. Epidermal EGFR controls cutaneous host defense and prevents inflammation. *Sci Transl Med* 2013;5:199ra111.
- Gerber PA, Buhren BA, Cevikbas F et al. Preliminary evidence for a role of mast cells in epidermal growth factor receptor inhibitor-induced pruritus. *J Am Acad Dermatol* 2010;63:163-5.
- Gerber PA, Enderlein E, Homey B. The Koebner-phenomenon in epidermal growth factor receptor inhibitor-induced cutaneous adverse effects. *J Clin Oncol* 2008;26:2790-2.
- Pérez-Soler R., Chachoua A, Hammond LA et al. Determinants of tumor response and survival with erlotinib in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004;22(16):3238-3247.
- 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;13:3913-3921.
- Budach W, Bolke E, Homey B. Severe cutaneous reaction during radiation therapy with concurrent cetuximab. *N Engl J Med* 2007;357:514-515.
- Gerber PA, Enderlein E, Homey B et al. Radiation induced prevention of erlotinib-induced skin rash is transient: a new aspect toward the understanding of epidermal growth factor receptor inhibitor associated cutaneous adverse effects. *J Clin Oncol* 2007;25:4697-4698, author reply 4698-4699.
- Gerber PA, Kukova G, Buhren BA et al. Density of Demodex folliculorum in patients receiving epidermal growth factor receptor inhibitors. *Dermatology* 2011;222:144-7.
- 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;19:1079-1095.
- Gerber PA, Homey B. Images in clinical medicine. Erlotinib-induced hair alterations. *N Engl J Med* 2008 Mar 13;358(11):1175.
- Califano R, Tariq N, Compton S et al. Expert Consensus on the Management of Adverse Events from EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors in the UK. *Drugs* 2015;75:1335-1348.
- 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):1351-7.
- Gerber PA, Meller S, Eames T et al. Management of EGFR-inhibitor associated rash: a retrospective study in 49 patients. *Eur J Med Res* 2012;17:4.
- Melosky B, Leigh NB, Rothenstein J et al. Management of EGFR TKI-induced dermatologic adverse events. *Curr Oncol* 2015;22:123-132.
- Santini D, Vincenzi B, Guida F et al. Aprepitant for management of severe pruritus related to biological cancer treatments: a pilot study. *Lancet Oncol* 2012;13:1020-1024.
- Gerber PA, Buhren BA, Homey B. More on aprepitant for erlotinib-induced pruritus. *N Engl J Med* 2011;364(5):486-7.
- Degen A, Alter M, Schenck F et al. The hand-foot-syndrome associated with medical tumor therapy – classification and management. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010;8:652-661.
- Ishakh RS, Aad SA, Kyei A et al. Cutaneous manifestations of anti-angiogenic therapy in oncology: Review with focus on VEGF inhibitors. *Crit Rev Oncol Hematol* 2014;90:152-164.
- Ren ZG, Zhu KS, Kang HY et al. Randomized Controlled Trial of the Prophylactic Effect of Urea-Based Cream on Sorafenib-Associated Hand-Foot Skin Reactions in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Oncol* 2015;33:894-900.
- Hofheinz RD, Gencer D, Schulz H et al. Mapisal Versus Urea Cream as Prophylaxis for Capecitabine-Associated Hand-Foot Syndrome: A Randomized Phase III Trial of the AIO Quality of Life Working Group. *J Clin Oncol* 2015;33:2444-2448.
- Anderson R, Jatoi A, Robert C et al. Search for evidence-based approaches for the prevention and palliation of hand-foot skin reaction (HFSR) caused by the multikinase inhibitors (MKIs). *Oncologist* 2009;14:291-302.
- McLellan B, Ciardiello F, Lacouture ME et al. Regorafenib-associated hand-foot skin reaction: practical advice on diagnosis, prevention, and management. *Ann Oncol* 2015;26:2017-2026.
- Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T et al. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med* 2005;353:2135-2147.
- Robert C, Karaszewska B, Schachter J et al. Improved Overall Survival in Melanoma with Combined Dabrafenib and Trametinib. *N Engl J Med* 2015;372:30-9.
- Choy B, Chou S, Anforth R et al. Panniculitis in Patients Treated With BRAF Inhibitors: A Case Series. *Am J Dermatopathol* 2014;36:493-497.
- Zimmer L, Haydu LE, Menzies AM et al. Incidence of New Primary Melanomas After Diagnosis of Stage III and IV Melanoma. *J Clin Oncol* 2014;32:816-823.
- Su F, Viro A, Milagre C et al. RAS mutations in cutaneous squamous-cell carcinomas in patients treated with BRAF inhibitors. *N Engl J Med* 2012;366:207-215.
- Forschner A, Zips D, Schraml C et al. Radiation recall dermatitis and radiation pneumonitis during treatment with vemurafenib. *Melanoma Res* 2014;24:512-516.

## Interessenkonflikt

*Peter Arne Gerber:* Amgen: Referenten- und Beraterhonorare; Hoffman La Roche: Referentenhonorare und Forschungsunterstützung; Galderma: Referenten- und Beraterhonorare, Forschungsunterstützung, Reisekostenunterstützung.

*Janina Below:* Es bestehen keine Interessenkonflikte.

## Korrespondenzadresse

PD Dr. med. Peter Arne Gerber  
Klinik für Dermatologie  
Universitätsklinikum Düsseldorf  
Moorenstraße 5  
40225 Düsseldorf  
E-Mail: peterarne.gerber@med.uni-duesseldorf.de

