

## **Supportive Therapie und Lebensqualität in der GI-Onkologie 2010 – was muss man wissen ?**

Prof. Dr. med. Ralf-Dieter Hofheinz  
III. Medizinische Klinik und Interdisziplinäres Tumorzentrum (ITM),  
Universitätsmedizin Mannheim

Insbesondere Nebenwirkungen am Integument stellen Internistische Onkologen in den vergangenen Jahren vor größere Herausforderungen was supportive Therapie angeht. Nicht nur gegen den EGFR-Rezeptor gerichtete Medikamente wie Erlotinib, Gefitinib, Panitumumab oder Cetuximab, sondern auch Multityrosinkinasehemmer wie Sunitinib oder Sorafenib und schließlich „ältere“ Medikamente wie Capecitabin führen gehäuft zu Haut-bezogenen Nebenwirkungen, deren Management problematisch sein kann. Sie kompromittieren die Haut-bezogene Lebensqualität (nicht unbedingt die z.B. mittels des QLQ-C30 Bogens gemessene „allgemeine“ Lebensqualität!) und ziehen im Problemfall Dosis-kompromisse oder den Therapieabbruch nach sich.

### **Behandlung des *akne-like skin rash***

Was die Therapie des sogenannten „akne-like skin-rash“ – ein Wirkstoffklasseneffekt der EGFR-Inhibitoren – anbetrifft, so wurden in den vergangenen Jahren einige Studien publiziert, die helfen können, das Management der Patienten zu verbessern. Problematisch war lange die Unsicherheit der Gradierung des „skin rash“. Mit den NCI CTC 4.0 Kriterien hat sich die Unschärfe im Umgang mit der Gradierung deutlich gebessert. Die neue Einteilung sieht für Grad 1 einen Befall von weniger als 10%, für Grad 2 10-30, für Grad 3 über 30% der Körperoberfläche vor. Ergänzend werden Einschränkungen der instrumentellen bzw. der „self care“ Aktivitäten des täglichen Lebens mit in die Gradierung der – seit September 2009 gültigen – CTC 4.0 Kriterien aufgenommen. Grad 4 wird bei extensiven Superinfektionen vergeben, die eine i.v. Antibiose notwendig machen. Bzgl. der Bestimmung der Körperoberfläche kann z.B. die aus der Verbrennungsmedizin bekannte Neuner-Regel nach Wallace verwendet werden.

Der Patient muss mit Beginn der Therapie über eine sinnvolle Basistherapie bzw. Körperpflege unterrichtet werden; sie sieht Haut-schonendes Waschen, Sonnenschutz etc. vor. Entsprechende Broschüren der Herstellerfirmen können dem Patienten an die Hand gegeben werden. Trotzdem werden ca. 80% der Patienten an

Hautausschlägen leiden. Deren Management ist nach wie vor in Deutschland sehr heterogen (Hassel et al. Onkologie 2010) und auf eigenen Erfahrungen gegründet. Einige wenige Studien wurden in den vergangenen Jahren publiziert, die entweder eine prophylaktische Therapie oder eine medikamentöse Intervention bei vorliegendem skin rash getestet haben. In diesen Studien wurden z.B. die Wirksamkeit von Minocyclin (Scope et al J Clin Oncol 2007) und Tetracyclin (Jatoi et al. Cancer 2008) nachgewiesen, während das topische Tazaroten (Scope et al J Clin Oncol 2007) keinen Effekt zeigte. Über Therapieerfolge wurden – allerdings in Beobachtungsserien – auch mit lokaler Therapie (Erythromycin, Nadifloxacin und Vitamin K1 Creme um nur einige zu nennen) berichtet. Die größte und methodisch sicher beste der bislang durchgeführten Studien, die sogenannte STEPP Studie – wurde kürzlich voll-publiziert (Lacouture et al. J Clin Oncol 2010). In ihr wurde gezeigt, dass eine prophylaktische Therapie der Panitumumab-induzierten Hauttoxizität die Raten an Hauttoxizitäten  $\geq$  Grad 2 im Vergleich mit einem (früh)interventionellen Vorgehen deutlich reduziert (29 versus 62% während eines 6-Wochen Beobachtungszeitraums). Zur Anwendung kamen in der STEPP Studie neben entsprechender Hautpflege und Sonnenschutz eine Kombination aus Doxycyclin (2 x 100mg/ Tag) und Hydrocortison 1% Creme. Die Haut-bezogene Lebensqualität (gemessen mit dem DLQI-Index) war signifikant besser. Negative Implikationen dieses prophylaktischen Hauttoxizitätsmanagements auf nicht-dermatologische Toxizitäten wurden ebenso wenig gesehen wie auf Effektivitätsparameter. Auch auf der Jahrestagung der ASCO 2010 bestätigte sich die Aktivität von Doxycyclin nochmals (Deplanque et al. ASCO 2010). In einer in Frankreich durchgeführten Studie erhielten Patienten, die wegen eines NSCLC mit Erlotinib behandelt wurden und einen skin rash entwickelt hatten, randomisiert entweder Doxycyclin (lediglich 100mg) oder Placebo. 147 Patienten wurden in der Studie behandelt. Die präventive Doxycyclin Gabe reduzierte die Schwere des skin rash und andere Haut-bezogener Nebenwirkungen. Die Haut-bezogene Lebensqualität war im Doxycyclin-Arm besser (gemessen mit dem DLQI und einer VAS). Effektivitätsparameter (Response-Raten und PFS-Raten) in beiden Armen waren vergleichbar. Insgesamt erscheint daher die prophylaktische Therapie mit Doxycyclin eine sinnvolle Strategie zur Mitigierung des skin rash. Die Diskussion, ob diese Therapie früh-interventionell oder prophylaktisch verabreicht werden sollte, ist indes noch nicht abgeschlossen, und in einem Deutschen-Konsensus-Papier wird die Prophylaktische Therapie noch nicht empfohlen (Potthoff et al. Ann Oncol im Druck).

Aktuelle Studien-Konzepte untersuchen zum Einen, ob (i) die prophylaktische Doxycyclin Therapie durch andere präventive Strategien ersetzt werden kann (AIO-LQ 0110: Doxycyclin oral versus lokale Erythromycin-Therapie bei Patienten unter Panitumumab-Therapie) oder (ii) ob die ergänzende Prophylaxe mit Vitamin K1-Creme in Addition zu Doxycyclin die Inzidenz bzw. Schwere des skin rash weiter reduzieren kann (K-Vita: Slowenisch-Deutsche Studie). Studieninteressierte können sich gerne melden ([ralf.hofheinz@umm.de](mailto:ralf.hofheinz@umm.de)).

### **Hand-Fuß-Syndrom (HFS)**

Prospektive Studien zur Therapie des Hand-Fuß-Syndroms unter Multi-tyrosinkinasehemmern wie Sorafenib und Sunitinib wurden bislang nicht publiziert; es liegen jedoch Expertendarstellungen vor (z.B. Andersson et al. Oncologist 2009). Quintessenz aus diesen Darstellungen ist, dass neben der Basispflege und Prophylaxe entsprechende Dosisreduktionen und Therapiepausen durchgeführt werden müssen.

Etwas breiter ist die Datenlage aus randomisierten Studien, was das HFS unter Capecitabin angeht. Es ist mittlerweile gut dokumentiert, dass Patienten, die in Capecitabin-Studien ein Hand-Fuß-Syndrom entwickelten, ein besseres Outcome zeigen. Eine Meta-Analyse von 13 klinischen Studien mit Daten von mehr als 3800 Patienten, die mit Capecitabin als Monotherapie oder in Kombination mit verschiedenen Chemotherapie-Schemata in mehreren Indikationen behandelt worden waren (Kolon-, Kolorektal-, Magen- und Mammakarzinom), zeigte, dass Patienten mit Capecitabin, die ein Hand-Fuß-Syndrom entwickelten, ein längeres Gesamtüberleben hatten, als Patienten, die kein Hand-Fuß-Syndrom entwickelten: medianes Gesamtüberleben 29,0 Monate (95%-K.I. 26,0; 31,6) gegenüber 15,9 Monaten mit einer Hazard Ratio von 0,59 (95%-K.I. 0,54; 0,64). Aus mehreren Analysen ist bekannt, dass Dosisreduktionen und Therapiepausen aufgrund von unerwünschten Medikamentenwirkungen nicht den Therapieerfolg gefährden.

Was die Therapie und Prophylaxe des HFS betrifft, so wurden Pyridoxin (Vitamin B6) und Urea-haltige Cremes hoch gehandelt. Für beide Therapien liegen aber mittlerweile Negativ-Studien vor. Eine bislang nicht voll-publiziert Studie aus Asien untersuchte Pyridoxin sowohl prophylaktisch als auch therapeutisch. Die Studie wurde auf dem ASCO 2007 vorgestellt und zeigte bei insgesamt 360 Patienten weder als Prophylaxe noch als Therapie einen positiven Effekt (Lee et al. ASCO 2007; abstr. 18S).

Auf der diesjährigen ASCO Tagung wurde nunmehr eine randomisierte doppel-blinde Phase-III Studie an 127 Patienten zur Behandlung mit Urea vorgestellt, die für einen 3-Wochenbehandlungszeitraum eine Therapie mit „Urea/lactic acid“-Creme versus Placebo-Creme bei Patienten unter Capecitabin-Theapie untersuchte. Die Ergebnisse sind ebenfalls ernüchternd. Der Prozentsatz an Patienten mit moderater bzw. schwererem HFS war zwischen den Behandlungsarmen nicht unterschiedlich (14% im Urea-Arm, 10% im Placebo-Arm;  $p=0.77$ ). Insgesamt zeigt sich damit auch für Capecitabin kein spezifischer in randomisierten Studien belegter Therapie- bzw. Prophylaxe-Ansatz für das HFS. Frühzeitige Dosisreduktionen und eine entsprechende Patientenaufklärung zum Procedere bei sich entwickelndem HFS bleiben daher der Goldstandard auch für die Capecitabin-Therapie.