

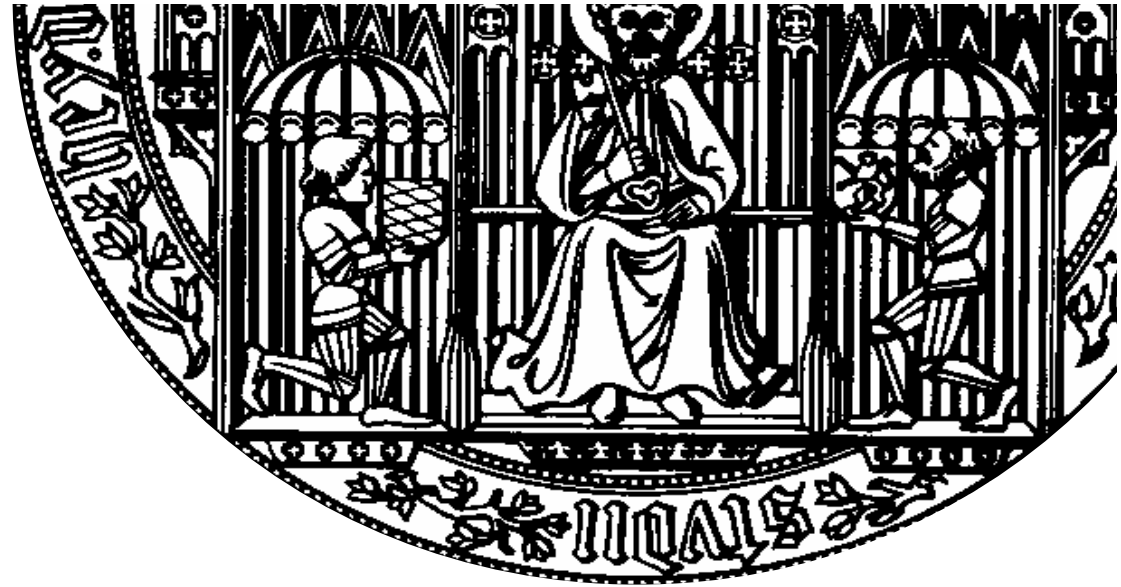


## **Behandlung von Nebenwirkungen an der Haut**

Prof. Dr. Ralf-Dieter Hofheinz

TagesTherapieZentrum im ITM & III. Medizinische Klinik

Universitätsmedizin Mannheim



## **Hand-Fuss-Syndrom**

**Capecitabin (Xeloda)**

**Liposomal pegyliertes Doxorubicin (Caelyx)**

**Docetaxel – Hauttoxizität („nail changes“)**

**Alopezie – Prophylaxe ?**

**Hautausschläge durch EGFR-aktive Substanzen**



## Hand-Fuss-Syndrom

- Das Hand-Fuß-Syndrom (HFS) ist eine typische Nebenwirkung etlicher Tumorthérapien auf die Haut z.B. bei Xeloda und 5-FU, Caelyx, Taxotere, Taxol, Sutent, Nexavar
- Ein HFS äußert sich zuerst durch Rötungen, Kribbeln, Schwellungen und/oder Schmerzen an Handflächen, Handkanten und Fußsohlen.
- Das HFS ist i.d.R. reversibel, und allein nicht lebensbedrohlich, kann aber, wenn es eskaliert, die Fortführung der Therapie stark verzögern oder verhindern.



## Hand-Fuss-Syndrom: Gradierung nach CTC-Kriterien

- **CTC 1** : Rötung / Schwellung / Taubheit der Haut *ohne Schmerzen*
- **CTC 2** : Rötung / Schwellung / Taubheit der Haut *mit Schmerzen*
- **CTC 3** : Ulzerationen / Blasenbildung, starke Schmerzen

Capecitabin  
Hand-Fuss-Syndrom Grad 1



Handkanten beachten!





Capecitabine  
Hand-Fuss-Syndrom Grad 2





Grad 3

# Capecitabin

## Häufigere Nebenwirkungen

- **Hand-Fuß-Syndrom**     **alle Grade ca. 50-65 % , schwer in ca. 5 - 25 %**
- Durchfall (Diarrhoe)     alle Grade ca. 45-65 % , schwer in ca. 5 - 15 %
- Übelkeit (Nausea)     alle Grade ca. 35-45 % , schwer in ca. 2 - 6 %
- Mukositis / Stomatitis     alle Grade ca. 35-70 % , schwer in ca. 1 - 20 %
- Erbrechen (Emesis)     alle Grade ca. 18-33 % , schwer in ca. 1 - 4 %

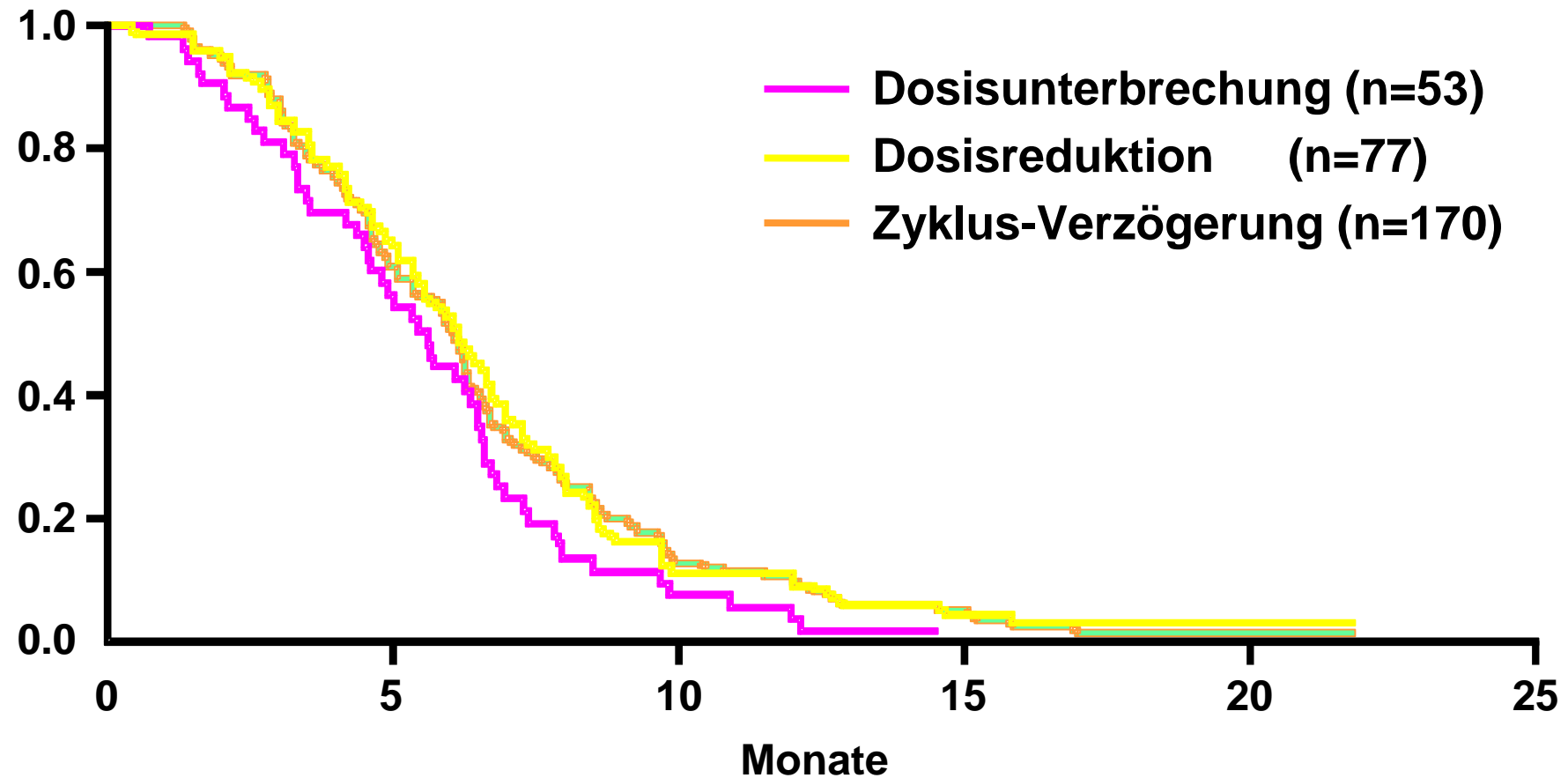




# Capecitabin Dosismodifikationen in NO16967

Kein nachteiliger Einfluss auf das PFS

Geschätzte Wahrscheinlichkeit



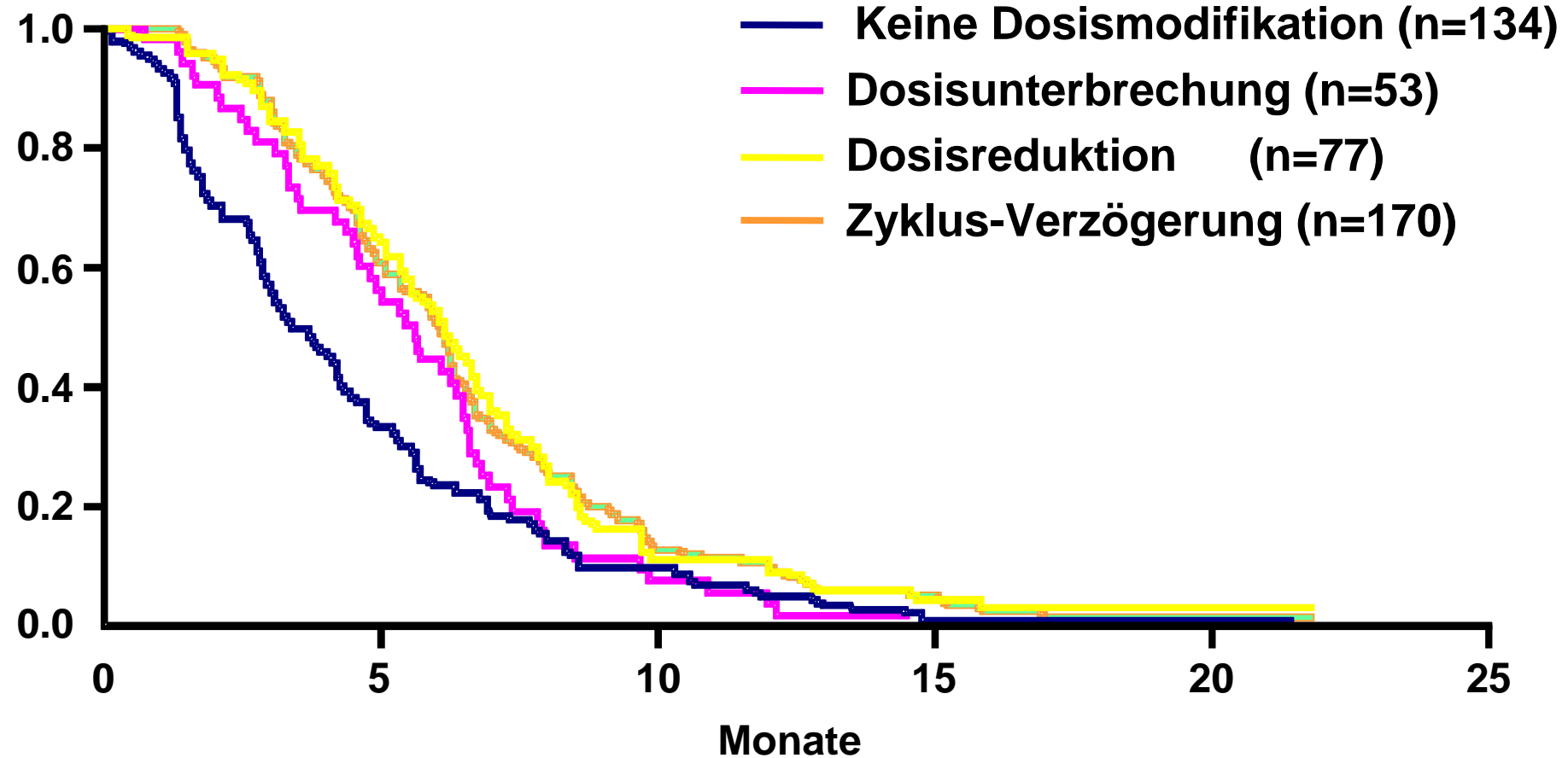
Cunningham ECCO 2007 (oral presentation)



# Capecitabin Dosismodifikationen in NO16967

Kein nachteiliger Einfluss auf das PFS

Geschätzte Wahrscheinlichkeit



Cunningham ECCO 2007 (oral presentation)

# Metaanalyse der Capecitabin Zulassungsstudien

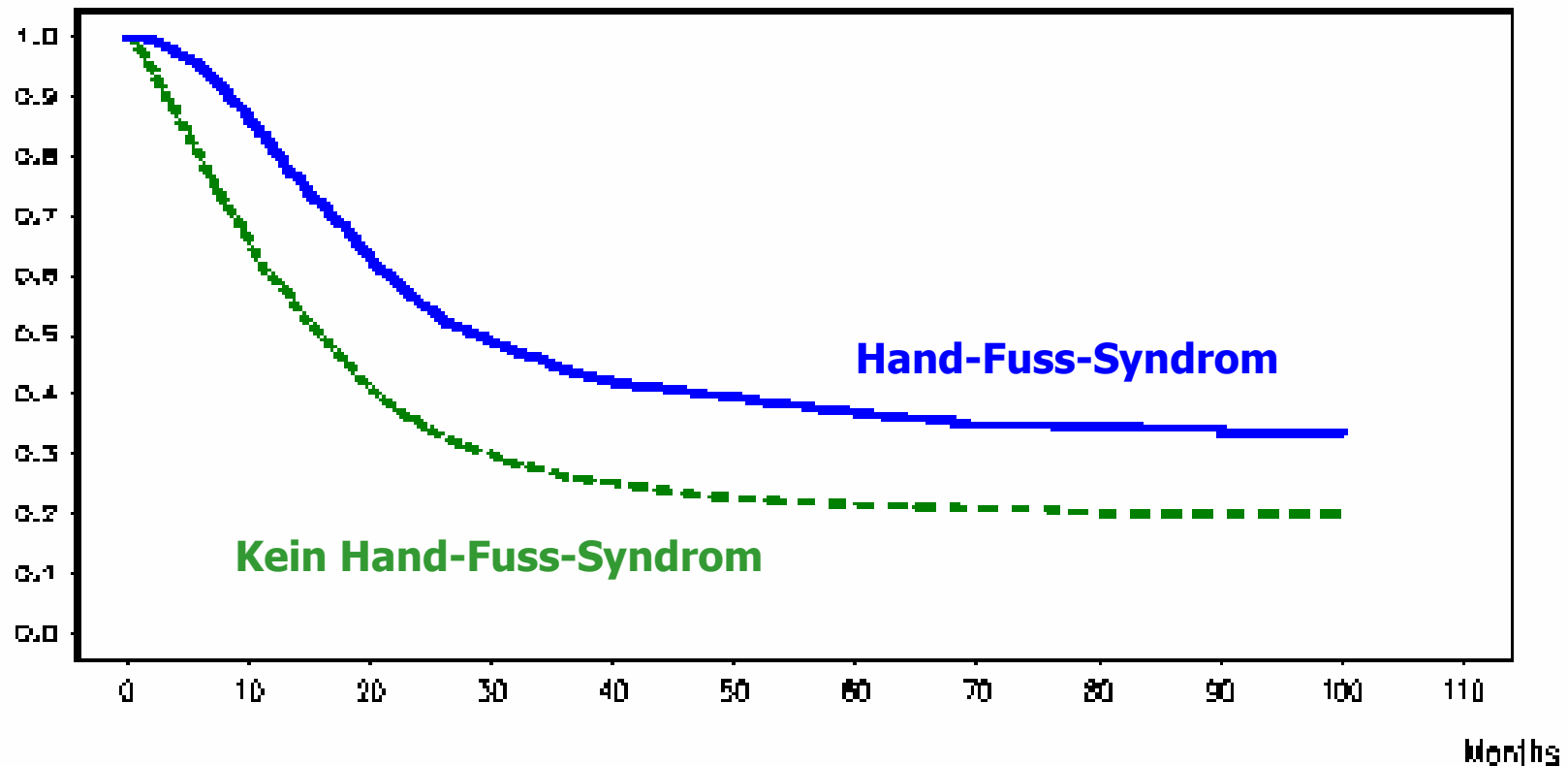
Neuer Text der Fachinformation

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 Xeloda, **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).

# Metaanalyse der Capecitabin Zulassungsstudien

## Gesamtüberleben mit / ohne Hand-Fuss-Syndrom



n at risk	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110
NOT PRESENT	2054	1279	784	489	293	260	234	180	83	14	0	0
PRESENT	1788	1502	1058	896	533	490	447	335	184	41	1	0

Data on file

# Hand-Fuss-Syndrom

## Management

- Bei Patienten mit schmerzhaften Hand- oder Fußinnenflächen (d.h. ab Grad 2 HFS ) sollte Behandlung **sofort pausiert** werden.
- **Hände** der Patienten besser immer **ZEIGEN** lassen! Frühes Zeichen: Rötung an den Handkanten !
- Grad-2-Nebenwirkungen sind in der Regel nach 3-6 Tagen abgeklungen.
- Pausen mindern nicht den Therapieerfolg



# Hand-Fuss-Syndrom

## Management – Lindern und Vorbeugen

- Vermeidung mechanischer Beanspruchung Hände & Füße
- **Pflege** durch Eincremen, Vermeidung enger Kleidung / Schuhe, scharfer Reinigungsmittel, Ätherischer Öle
- Sonne & Hitze meiden
- Vitamin B<sub>6</sub> >100mg/Tag – Studien negativ !
- **Kühlung** betroffener / gefährdeter Stellen
- **Gute Erfahrungen mit**
  - **Uridin-Zubereitungen** (Rezeptur) *oder*
  - Harnstoffsalben, 10% oder Kortison-haltige Salben

# Hand-Fuss-Syndrom

Hilft Pyridoxin (Vitamin B6) ?

## GI-Tumoren

*Strata*

Cape mono

Cape / Cisplatin

Cape / Doce / Cisplatin

Randomisation



Pyridoxin  
200mg



Placebo

HFS ?  
II oder III

Randomisation



Pyridoxin  
200mg



Placebo

# Hand-Fuss-Syndrom

Hilft Pyridoxin (Vitamin B6) ?

**GI-Tumoren**

*Strata*

Cape mono

Cape / Cisplatin

Cape / Doce / Cisplatin

Randomisation



**Pyridoxin**  
200mg

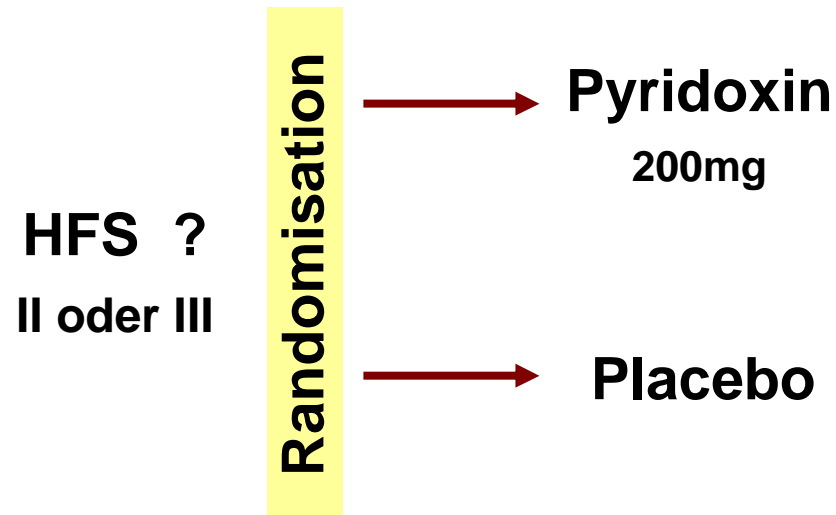


**Placebo**

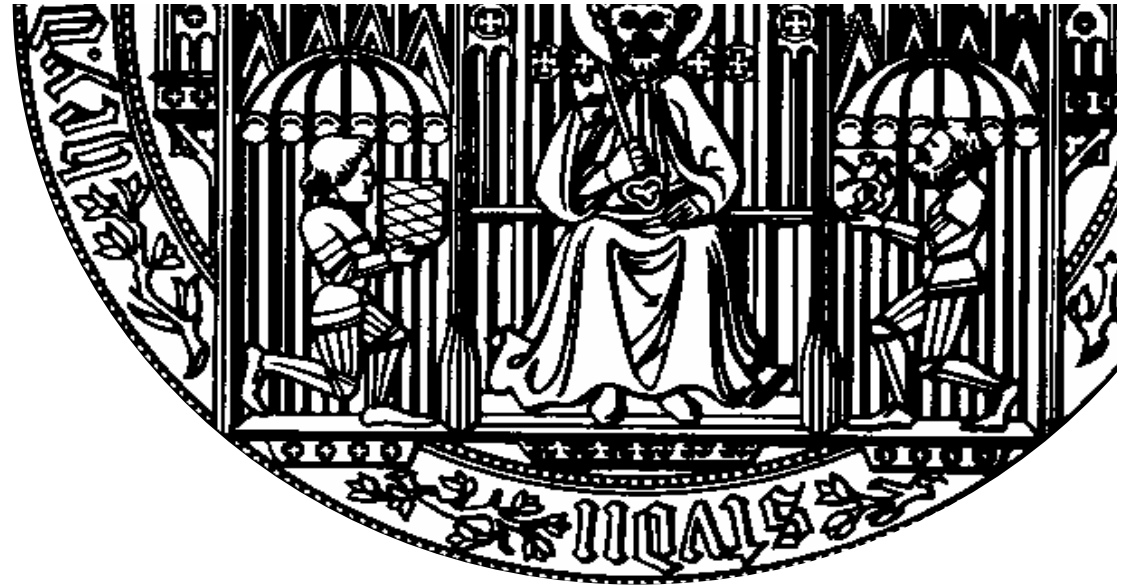
	Pyridoxin	Placebo
Patienten	n = 180	n = 180
HFS II-III	32 %	31 %
Mediane Zyklen bis HFS II-III	3	3
Mittlere Cape Dosis bis HFS II-III	259.808 mg/m <sup>2</sup>	221.157 mg/m <sup>2</sup>

# Hand-Fuss-Syndrom

Hilft Pyridoxin (Vitamin B6) ?



	Pyridoxin-naive Patienten
Pyridoxin-naive mit HFS II-III	n = 55
Randomisiert	n = 44
Improvement Verum vs Placebo	43 vs 48 %



## **Hand-Fuss-Syndrom**

**Capecitabin (Xeloda)**

**Liposomal pegyliertes Doxorubicin (Caelyx)**

**Docetaxel – Hauttoxizität („nail changes“)**

**Alopezie – Prophylaxe ?**

**Hautausschläge durch EGFR-aktive Substanzen**







available at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)



journal homepage: [www.ejconline.com](http://www.ejconline.com)



Review

## **Pegylated liposomal doxorubicin-associated hand-foot syndrome: Recommendations of an international panel of experts**

*Roger von Moos<sup>a,\*</sup>, Beat J.K. Thuerlimann<sup>b</sup>, Matti Aapro<sup>c</sup>, Daniel Rayson<sup>d</sup>, Karen Harrold<sup>e</sup>, Jalid Sehouli<sup>f</sup>, Florian Scotte<sup>g</sup>, Domenica Lorusso<sup>h</sup>, Reinhard Dummer<sup>i</sup>, Mario E. Lacouture<sup>j</sup>, Jürgen Lademann<sup>k</sup>, Axel Hauschild<sup>l</sup>*

available at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)  
  
 journal homepage: [www.ejconline.com](http://www.ejconline.com)

Review

**Pegylated liposomal doxorubicin-associated hand-foot syndrome: Recommendations of an international panel of experts**

Roger von Moos<sup>a,\*</sup>, Beat J.K. Thuerlimann<sup>b</sup>, Matti Aapro<sup>c</sup>, Daniel Rayson<sup>d</sup>, Karen Harrold<sup>e</sup>, Jalid Sehouli<sup>f</sup>, Florian Scotte<sup>g</sup>, Domenica Lorusso<sup>h</sup>, Reinhard Dummer<sup>i</sup>, Mario E. Lacouture<sup>j</sup>, Jürgen Lademann<sup>k</sup>, Axel Hauschild<sup>l</sup>

## Hand-Fuss-Syndrom bei PLD

„Cooling“ ?

**Kühlmechanismen:** retrospektive Analyse; n = 73 Pat. mit Ovarial-CA

	Eiswasser	Nichts
Patienten	25	48
HFS all grade	24 %	54 %
I – II	20 %	34 %
III – IV	4 %	20 %
Stopp PLD wegen HFS	1 / 25 (4 %)	11 / 48 (23 %)



**Sayer et al. ASCO 2006; abstr. 18507**

Gynecologic Oncology 114 (2009) 219–224

Contents lists available at ScienceDirect

Gynecologic Oncology

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/ygyno](http://www.elsevier.com/locate/ygyno)

Predisposing risk factors for palmar-plantar erythrodysesthesia when using liposomal doxorubicin to treat recurrent ovarian cancer

Janos L. Tanyi<sup>a</sup>, Judith A. Smith<sup>b,c,d</sup>, Lafit Ramos<sup>b</sup>, Crystal L. Parker<sup>e</sup>, Mark F. Munsell<sup>e</sup>, Judith K. Wolf<sup>a,b,\*</sup>

## Hand-Fuss-Syndrom bei PLD

„Cooling“ ?

**Kühlmechanismen:** retrospektive Analyse; n = 330 Pat. mit Ovarial-CA

	„cooling mechanism“	keine	p-Wert
HFS all grade	67 %	53 %	0.014

**Tanyi et al. Gyn Oncol 2009**





available at www.sciencedirect.com



journal homepage: www.ejconline.com



Review

### Pegylated liposomal doxorubicin-associated hand-foot syndrome: Recommendations of an international panel of experts

Roger von Moos<sup>a,\*</sup>, Beat J.K. Thuerlimann<sup>b</sup>, Matti Aapro<sup>c</sup>, Daniel Rayson<sup>d</sup>, Karen Harrold<sup>e</sup>, Jalid Sehouli<sup>f</sup>, Florian Scotte<sup>g</sup>, Domenica Lorusso<sup>h</sup>, Reinhard Dummer<sup>i</sup>, Mario E. Lacouture<sup>j</sup>, Jürgen Lademann<sup>k</sup>, Axel Hauschild<sup>l</sup>

# Hand-Fuss-Syndrom bei PLD „Grading & Recommendations“

**Table 1 – The proposed hand-foot syndrome (HFS) grading and management algorithm**

Grade	Symptoms	Findings	Measures	
			First occurrence <sup>a</sup>	Second or greater occurrence <sup>a</sup>
1	None or only slight dysesthesia	Mild redness	Supportive care (Table 3)	Supportive care (Table 3)
2	Dysesthesia but no pain	Severe redness and/or swelling	Delay treatment until Grade 1 or less and consider dose reduction for subsequent courses	Delay treatment until Grade 1 or less and reduce dose 25%
3	Dysesthesia with pain	Severe redness and/or swelling	Delay treatment until Grade 1 or less and reduce dose 25%	Delay treatment until Grade 1 or less and reduce dose an additional 25%
4	Pain and impaired function in the activities of daily living (ADL)	Desquamation, blistering and ulceration	Delay treatment until Grade 1 or less and reduce dose 50%	Discontinue treatment

<sup>a</sup> Supportive care (Table 3) is recommended for all Grades of HFS.



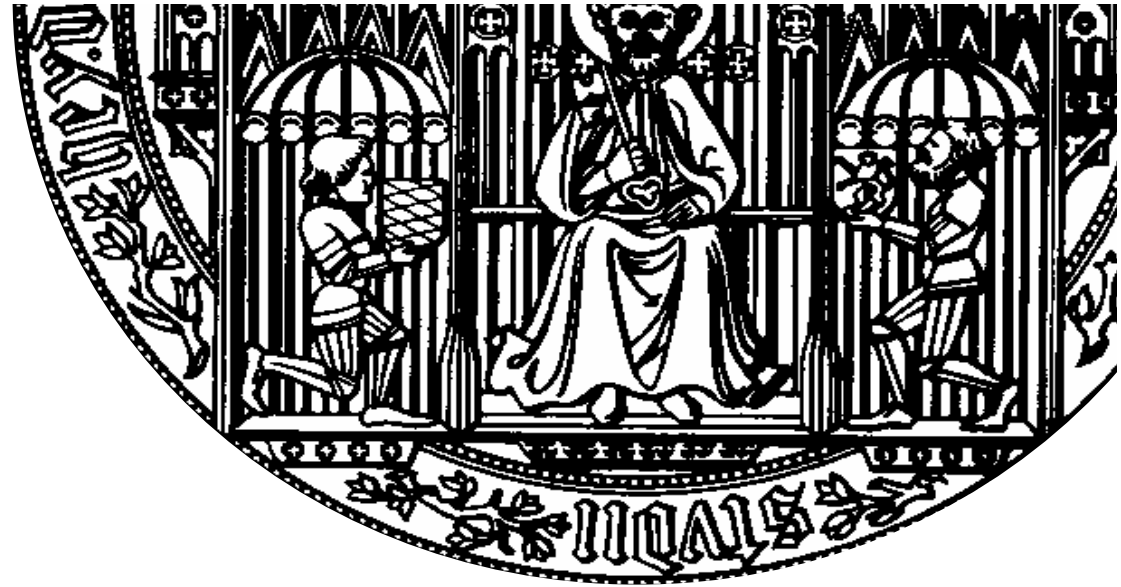
**Table 3 – Supportive care for the prevention and management of hand-foot syndrome (HFS)<sup>48,70</sup>**

Stage	Recommendations
Prior to treatment	*Educate the patient about the early signs and symptoms of HFS (Table 2) and discuss the importance of early reporting
Prevention of HFS	*Monitor the patient for signs and symptoms of HFS *Instruct the patient to <ul style="list-style-type: none"> <li>• Apply emollient cream regularly to hands and feet</li> <li>• Avoid skin irritants (e.g. perfumes, alcohol, harsh cleaning agents)</li> <li>• Wear cotton socks or gloves to bed to enhance the absorption of creams</li> <li>• Avoid tight, irritating or ill-fitting clothing and shoes<sup>a</sup></li> <li>• Avoid the use of band aides or other types of adhesive bandages or tape</li> <li>• Avoid repetitive activity or staying in one position for long periods of time</li> <li>• Keep the skin uncovered when possible to minimise perspiration</li> <li>• Wear rubber gloves while doing dishes</li> <li>• Pat (do not rub) skin dry with towels</li> <li>• Avoid extremes of temperature, pressure and friction</li> <li>• Avoid performing mechanically stressful manual work</li> <li>• Minimise exposure to strong, direct sunlight</li> <li>• Elevate affected limbs</li> </ul>

## Hand-Fuss-Syndrom bei PLD

### „Grading & Recommendations“

Treatment of HFS	*Ensure that patient follows treatment interruption or dosage reduction guidelines *Monitor the patient for progression/resolution of HFS *Prescribe analgesics if necessary *Instruct the patient to <ul style="list-style-type: none"> <li>• Continue the use of prevention strategies</li> <li>• Cushion sore skin</li> <li>• Submerge hands and feet in cool water baths or apply cold compresses for relief</li> </ul>
<p><sup>a</sup> Wear loose-fitting clothing made of soft, natural fabrics and shoes that are wide and comfortable. Avoid tight belts, panties and bras.</p>	



## **Hand-Fuss-Syndrom**

**Capecitabin (Xeloda)**

**Liposomal pegyliertes Doxorubicin (Caelyx)**

**Docetaxel – Hauttoxizität („nail changes“)**

**Alopezie – Prophylaxe ?**

**Hautausschläge durch EGFR-aktive Substanzen**

# Docetaxel

## Haut-Nebenwirkungen mit diversen Schemata

NW	TAC	AT	T 100	T 75	TH	TX
Alopezie	98%	95%	79%	38%	67%	41% (6%)
Nagel- veränderungen	18% (<1%)	20% (<1%)	28% (3%)	10% (<1%)	17%	14% (2%)
Hautreaktionen/ Hauttoxizität	18% (<1%)	14%	57% (6%)	16% (<1%)		
Erythem					23%	
Rash/ Hautschuppung					24%	
Hand-Fuß- Syndrom						63% (24%)
Dermatitis						8%
Erythematöse Rötung						8% (<1%)
Nagelverfärbung						6%
Onycholysis						5% (1%)

**c/o -- Sanofi Aventis**

Docetaxel  
Nagelveränderungen



# Docetaxel

## Nagelveränderungen

- Prophylaxe durch „frozen gloves“ oder „frozen socks“  
(Scotté et al. J Clin Oncol 2005; Scotté et al. Cancer 2008)
- Nagelpflege, Händewaschen
- Vermeidung von Verletzungen (Schutzhandschuhe)
- Härtender, antimykot. Nagellack (z.B. Batrafen®)
- bei Schmerzen: orale Analgetika (NSAR)
- bei beginnender Onycholyse Extraktion
- Reversibilität ! ! !



Multicenter Study of a Frozen Glove to Prevent  
Docetaxel-Induced Onycholysis and Cutaneous Toxicity  
of the Hand

*Florian Scotté, Jean-Marc Tourani, Eugeniu Banu, Michel Peyromaure, Eric Levy, Sandrine Marsan,  
Emmanuelle Magherini, Elisabeth Fabre-Guillevin, Jean-Marie Andrieu, and Stéphane Oudard*

# Matched Case-Control Phase 2 Study to Evaluate the Use of a Frozen Sock to Prevent Docetaxel-Induced Onycholysis and Cutaneous Toxicity of the Foot

**Florian Scotté, MD<sup>1</sup>**  
**Eugeniu Banu, MD<sup>1</sup>**  
**Jacques Medioni, MD<sup>1</sup>**

**BACKGROUND.** Onycholysis occurs in approximately 30% of patients treated with docetaxel. The efficacy and safety of an Elasto-Gel frozen sock (FS) was investigated for the prevention of docetaxel-induced nail and skin toxicity of the feet.

Multicenter Study of a Frozen Glove to Prevent Docetaxel-Induced Onycholysis and Cutaneous Toxicity of the Hand

Florian Scotté, Jean-Marc Tourani, Eugeniu Banu, Michel Peyromaure, Eric Levy, Sandrine Marsan, Emmanuelle Magherini, Elisabeth Fabre-Guillevin, Jean-Marie Andrieu, and Stéphane Oudard

## Docetaxel $\geq 75$ mg/m<sup>2</sup> Nagelveränderungen – Hände

**Table 3.** Skin Toxicity

Toxicity Grade	Control Hands (n = 45)		Frozen Glove- Protected Hands (n = 45)		P
	%	95% CI	%	95% CI	
0	38	26 to 58	67	57 to 86	.0001
1	44	33 to 65	22	12 to 40	
2	9	3 to 23	2	0.1 to 13	
Incomplete data	9	3 to 21	9	3 to 21	

**Table 2.** Nail Toxicity

Toxicity Grade	Control Hands (n = 45)		Frozen Glove- Protected Hands (n = 45)		P
	%	95% CI	%	95% CI	
0	49	34 to 64	89	76 to 96	.0001
1	29	16 to 44	11	4 to 24	
2	22	11 to 37	0		



**Matched Case-Control Phase 2 Study to Evaluate the Use of a Frozen Sock to Prevent Docetaxel-Induced Onycholysis and Cutaneous Toxicity of the Foot**

Florian Scotté, MD<sup>1</sup>  
 Eugeniu Banu, MD<sup>1</sup>  
 Jacques Medioni, MD<sup>1</sup>

**BACKGROUND.** Onycholysis occurs in approximately 30% of patients treated with docetaxel. The efficacy and safety of an Elasto-Gel frozen sock (FS) was investigated for the prevention of docetaxel-induced nail and skin toxicity of the feet.

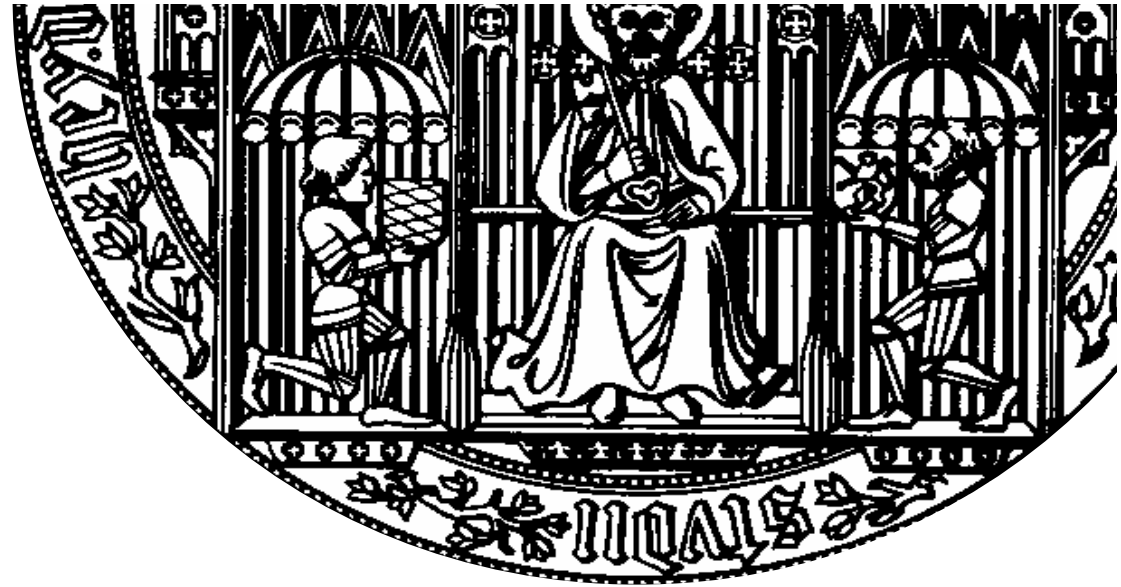
**Docetaxel  $\geq 75$  mg/m<sup>2</sup>**  
**Nagelveränderungen – Fuss**

**Nail toxicity after docetaxel treatment**

Grade of toxicity	Control foot (n = 48)		Protected foot (n = 48)		P
	%	95% CI	%	95% CI	
0	79	65–90	100	93–100	.002
1	19	9–33	0	0	
2	2	0.1–11	0	0	

**Skin toxicity after docetaxel treatment**

Toxicity grade	Control foot (n = 8)		Protected foot (n = 48)		P
	%	95% CI	%	95% CI	
0	94	83–99	98	89–100	.18
1	4	0.5–14	2	0.1–11	
2	2	0.1–11	0	0	



## **Hand-Fuss-Syndrom**

**Capecitabin (Xeloda)**

**Liposomal pegyliertes Doxorubicin (Caelyx)**

**Docetaxel – Hauttoxizität („nail changes“)**

**Alopezie – Prophylaxe ?**

**Hautausschläge durch EGFR-aktive Substanzen**

## Alopezie

Prophylaktisch kann bei Chemotherapie eine Reduktion des Blutflusses in der Kopfhaut zum Zeitpunkt der höchsten Zytostatikakonzentration durch eine lokale Hypothermie erzielt werden. Präventive Effekte werden bei 20–30 % der Patienten erzielt. Eine Empfehlung kann aber nicht ausgesprochen werden, da in Einzelfällen eine nachfolgende kutane Metastasierung in den Hypothermiezonen beschrieben wurde [17].

## Prophylaxe mit „Cooling helmets“ bei Chemo-induced alopecia (CIA)

„Cooling helmets“: prospektive Kohortenstudie bei CIA

### Nur Tumoren !

Keine hämatol. NPL

Anthracycline

Docetaxel

Cyclo < 750 mg/m<sup>2</sup>

Topo-, Irinotecan

Kohorten



**Kühlkappe**

akzeptiert



**Kühlkappe**

nicht akzeptiert

### Primäres Zielkriterium

Effektivität (% der Patienten, die keine „whig“ / „headband“ brauchen)

# Alopezie

## Prophylaxe mit „Cooling helmets“ bei Chemo-induced alopecia (CIA)

„Cooling helmets“: prospektive Kohortenstudie bei CIA

**Nur Tumoren !**  
Keine hämatol. NPL  
Anthracycline  
Docetaxel  
Cyclo < 750 mg/m<sup>2</sup>  
Topo-, Irinotecan

**Kohorten**

→ **Kühlkappe  
akzeptiert**

→ **Kühlkappe  
nicht akzeptiert**

	Kühlkappe ok	Kühlkappe nicht ok
Patienten	770	141
Weiblich	96.2 %	
Mamma-CA	93 %	
Skalp / Hirnfiliae	4,3 %	2,9 %
„Sucess rate“	46,3 %	31,2 %

**Spaeth D et al. ASCO 2008; abstr. 9564**

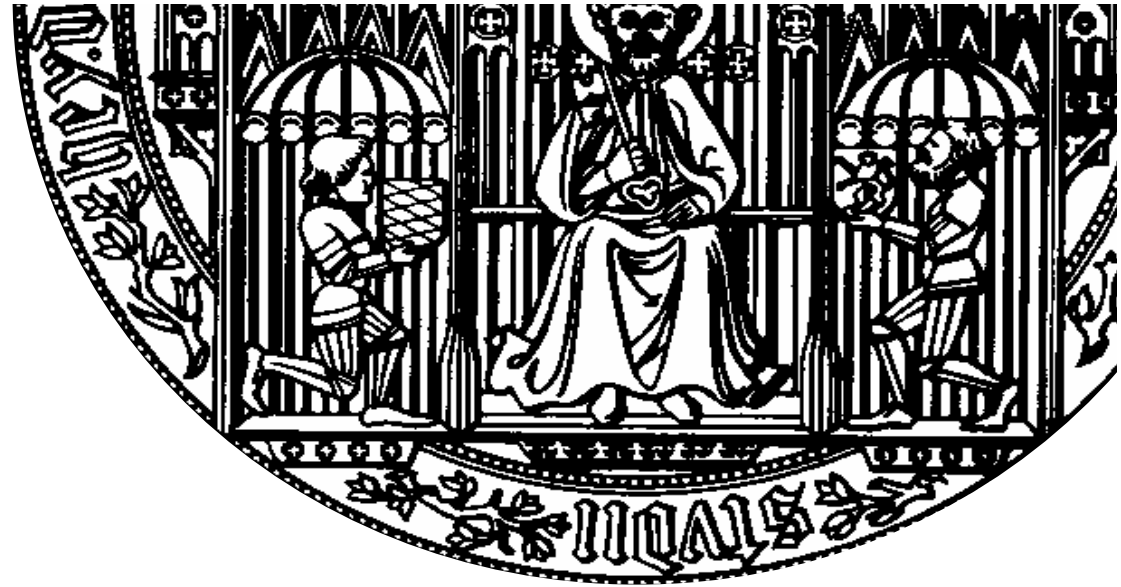
## Alopezie

### Prophylaxe mit „Cooling helmets“ bei Chemo-induced alopecia (CIA)

„Cooling helmets“: prospektive Kohortenstudie bei CIA

	% Patienten	Erfolgsrate
Overall	100 %	46.3 %
Anthracycline und/oder Docetaxel < 75 mg/m <sup>2</sup>	50 %	48.5 %
Topoisomerase-II Hemmer	3 %	89.7 %
Anthracycline und/oder Docetaxel > 75 mg/m <sup>2</sup>	47 %	28.4 %

**Spaeth D et al. ASCO 2008; abstr. 9564**



## **Hand-Fuss-Syndrom**

**Capecitabin (Xeloda)**

**Liposomal pegyliertes Doxorubicin (Caelyx)**

**Docetaxel – Hauttoxizität („nail changes“)**

**Alopezie – Prophylaxe ?**

**Hautausschläge durch EGFR-aktive Substanzen**





Xerotisches „Stadium“



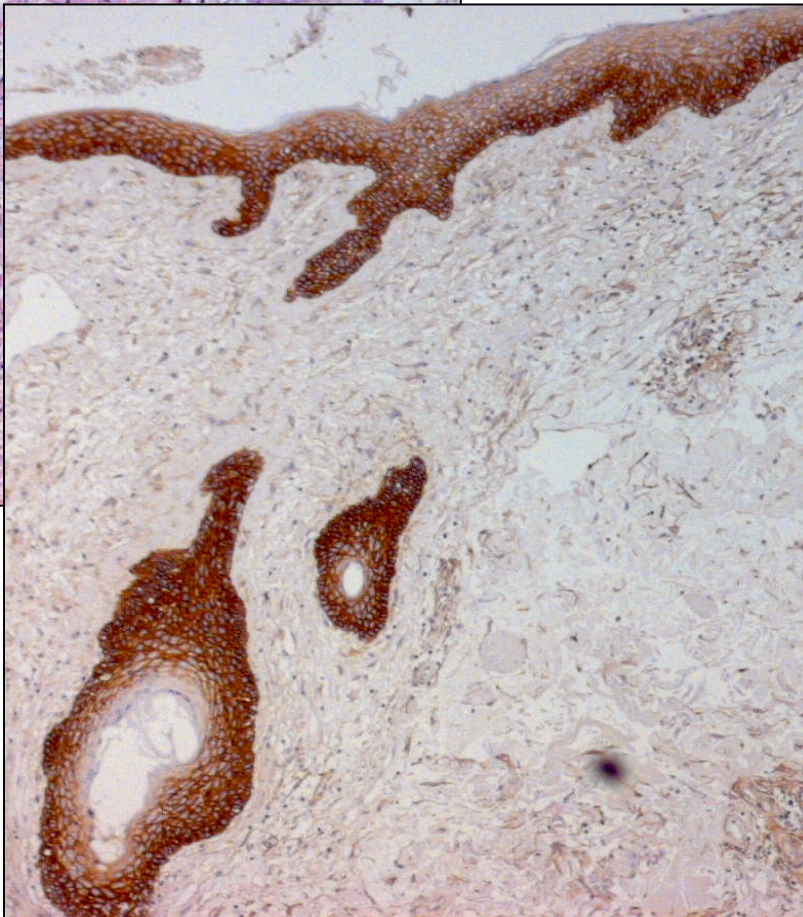
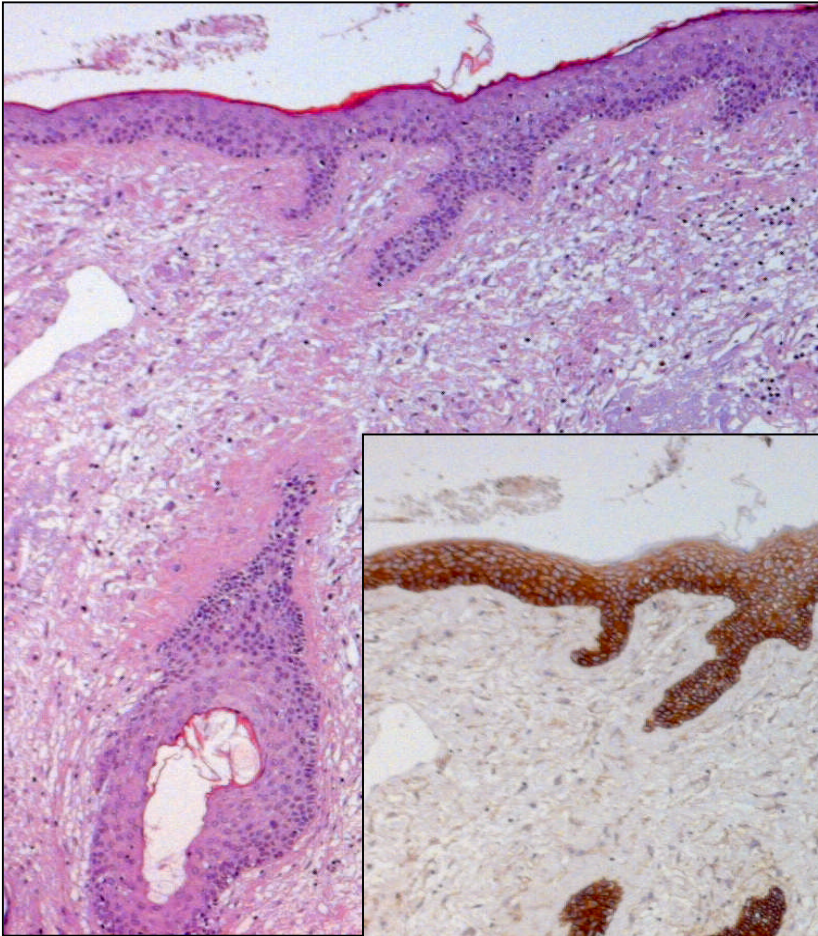
Effloreszenzen können gemischt auftreten

Langzeitproblematik und „Nail changes“  
unzureichend beschrieben (Therapie ?)



## Skin rash

### Pathophysiologie



- EGFR Expression in Keratinozyten, Talg- und Schweißdrüsen, v.a. in basalen Zellschichten & äusseren Haarwurzelscheide
- Proliferation & Differenzierung gestört
  - Haut verletzlicher, trocken
  - Veränderung Zytokinmilieu → Entzündungsreaktion
  - folliculäre Pusteln, Paronychien

# The Oncologist<sup>®</sup>

Symptom Management and Supportive Care

## Do Patients Die from Rashes from Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors? A Systematic Review to Help Counsel Patients About Holding Therapy

AMINAH JATOI,<sup>a</sup> PHUONG L. NGUYEN<sup>b</sup>

# Completeness in the Reporting of Dermatologic Adverse Drug Reactions Associated with Monoclonal Antibody Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors in Phase II and III Colorectal Cancer Clinical Trials

Kimberly A. Bauer,<sup>1</sup> Scott Hammerman,<sup>1</sup>  
Bernardo Rapoport,<sup>2</sup> Mario E. Lacouture<sup>1,3</sup>

---

# **Risk of High-Grade Skin Rash in Cancer Patients Treated with Cetuximab – an Antibody against Epidermal Growth Factor Receptor: Systemic Review and Meta-Analysis**

Xiao Su<sup>a</sup> Mario E. Lacouture<sup>b</sup> Yuxia Jia<sup>c</sup> Shenhong Wu<sup>c</sup>

## Skin rash Cetuximab

**Table 2.** Summarized incidences and relative risks of skin rash with cetuximab

Category	Incidence (95% CI)	Relative risk (95% CI)
<i>All-grade</i>		
Skin rash	88.2% (84.8–91.0)	5.5 (4.2–7.3)
Acne-like skin rash	81.6% (75.4–86.6)	8.8 (5.8–13.2)
<i>High-grade</i>		
Skin rash	11.3% (8.8–14.3)	21.8 (6.9–68.8)
Colorectal cancer	12.6% (9.7–16.4)	32.3 (4.5–234.7)
Non-colorectal cancer	6.6% (3.6–11.8)	17.8 (6.9–68.8)
Acne-like skin rash	6.5% (4.1–10.0)	NA
Colorectal cancer	6.8% (3.6–12.2)	NA
Non-colorectal cancer	5.6% (2.7–11.6)	NA

CI = Confidence interval; NA = not available.

# Hautveränderungen

## Definitionen nach NCI CTC version 3.0

### Hautveränderungen: akneiform

Intervention not indicated	Intervention indicated	Associated with pain, disfigurement, ulceration, or desquamation	—
Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4

### Hautveränderungen / Schuppung

Macular or papular eruption or erythema without associated symptoms	Macular or papular eruption or erythema with pruritus or other associated symptoms; localized desquamation or other lesions covering <50% of body surface area (BSA)	Severe, generalized erythroderma or macular, papular or vesicular eruption; desquamation covering ≥50% BSA	Generalized exfoliative, ulcerative, or bullous dermatitis
Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4



**NCI CTCAE v3.0:  
Exanthem/Desquamation  
Akne/akneiform**

**NCI CTCAE v4.0:  
Akneiformes Exanthem**

<b>Grad 1</b>	Makulöse oder papulöse Eruption oder Erythem ohne Begleitsymptome // Intervention nicht angezeigt	Papeln und/oder Pusteln auf <b>&lt;10% der Körperoberfläche (KOF)</b> , <b>mit oder ohne Juckreiz</b> oder Empfindlichkeit als Begleitsymptome
<b>Grad 2</b>	Makulöse oder papulöse Eruption oder Erythem mit Juckreiz oder anderen Begleitsymptomen; lokalisierte Desquamation oder andere Läsionen auf <50% der KOF // Intervention angezeigt	Papeln und/oder Pusteln auf <b>10-30% der KOF</b> , mit oder ohne Juckreiz oder Empfindlichkeit als Begleitsymptome; <b>einhergehend mit psychosozialer Beeinträchtigung; Einschränkung der instrumentellen ADL</b>
<b>Grad 3</b>	Schwere, generalisierte Erythrodermie oder makulöse, papulöse oder vesikuläre Eruption; Desquamation auf ≥50% der KOF // Einhergehend mit Schmerzen, Entstellung, Ulzeration oder Desquamation	Papeln und/oder Pusteln auf <b>&gt;30% der KOF</b> , mit oder ohne Juckreiz oder Empfindlichkeit als Begleitsymptome; Einschränkung der Selbstpflege-ADL; <b>einhergehend mit lokaler Superinfektion, orale Antibiose angezeigt</b>
<b>Grad 4</b>	Generalisierte exfoliative, ulzerative oder bullöse Dermatitis // -	Papeln und/oder Pusteln auf beliebigem %-Anteil der KOF, mit oder ohne Juckreiz oder Empfindlichkeit als Begleitsymptome, einhergehend mit <b>ausgedehnter Superinfektion, i.v.-Antibiose angezeigt; lebensbedrohliche Folgen</b>

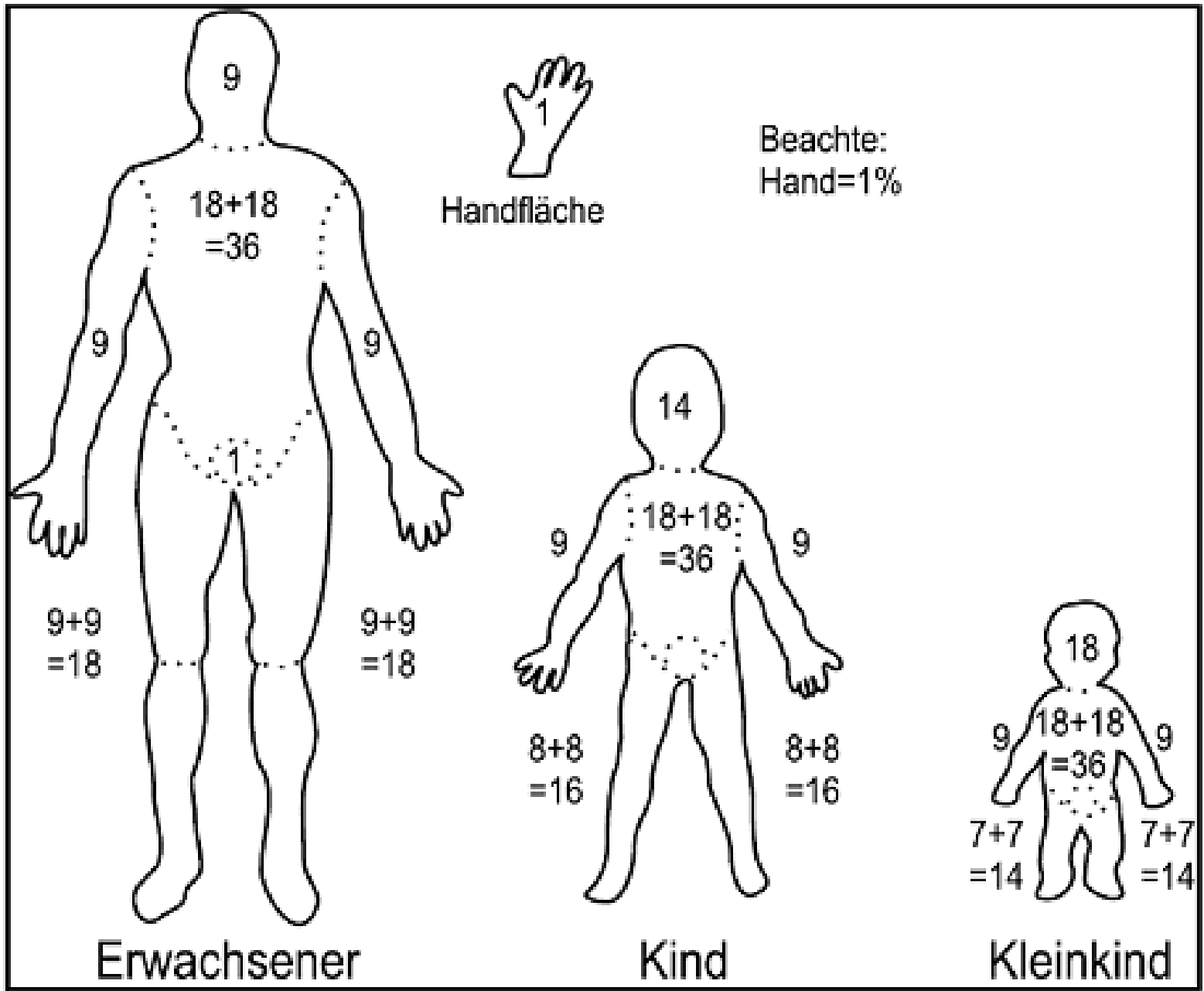
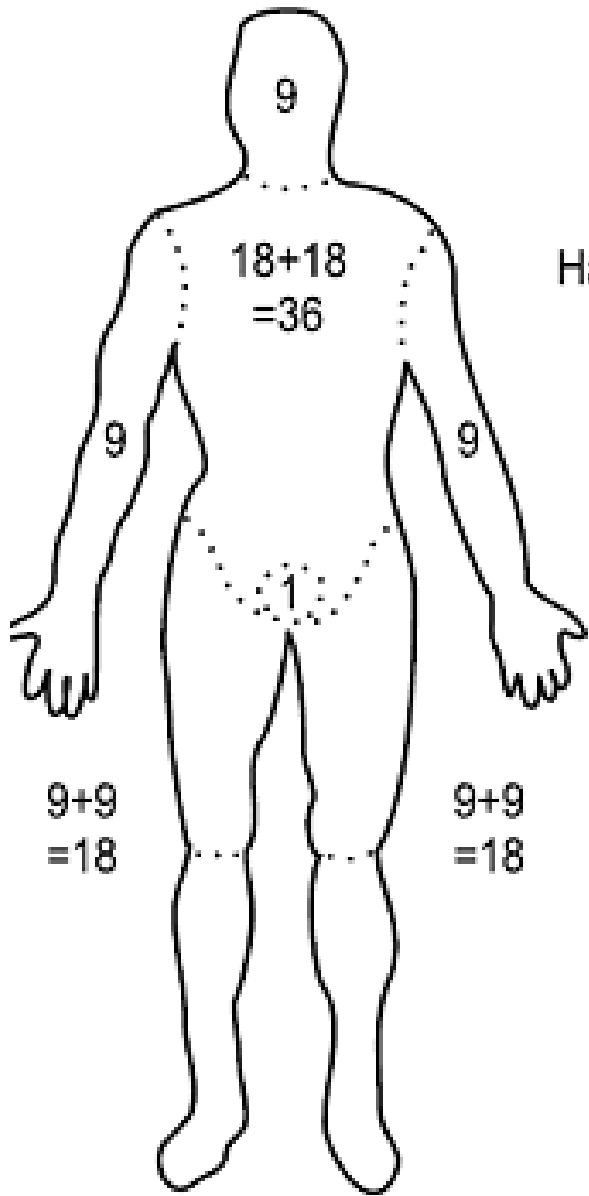
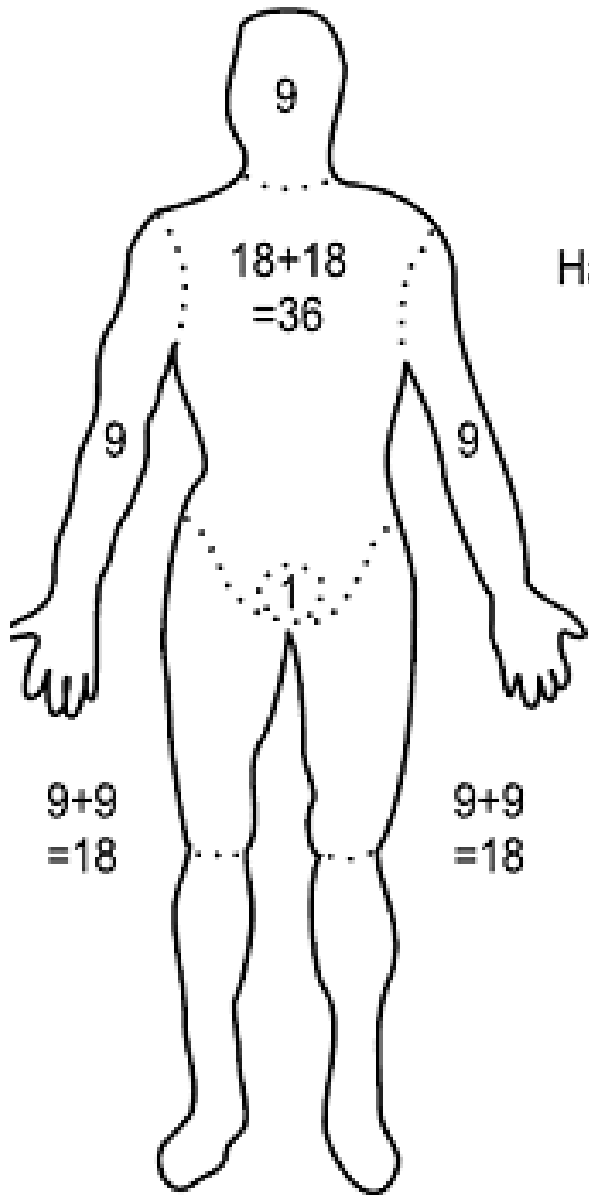


Abb. 1: 9er-Regel nach Wallace



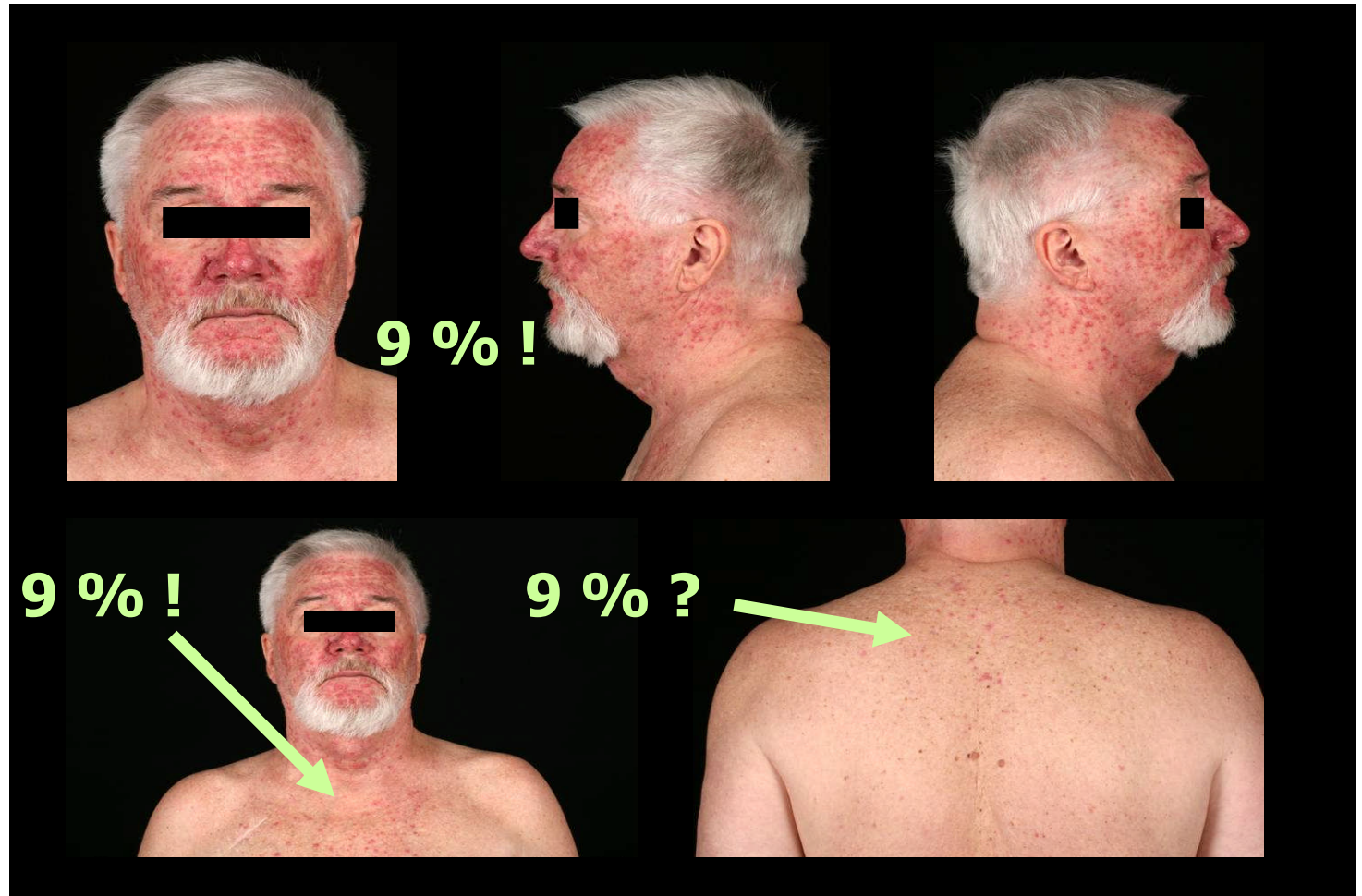
Handfläche





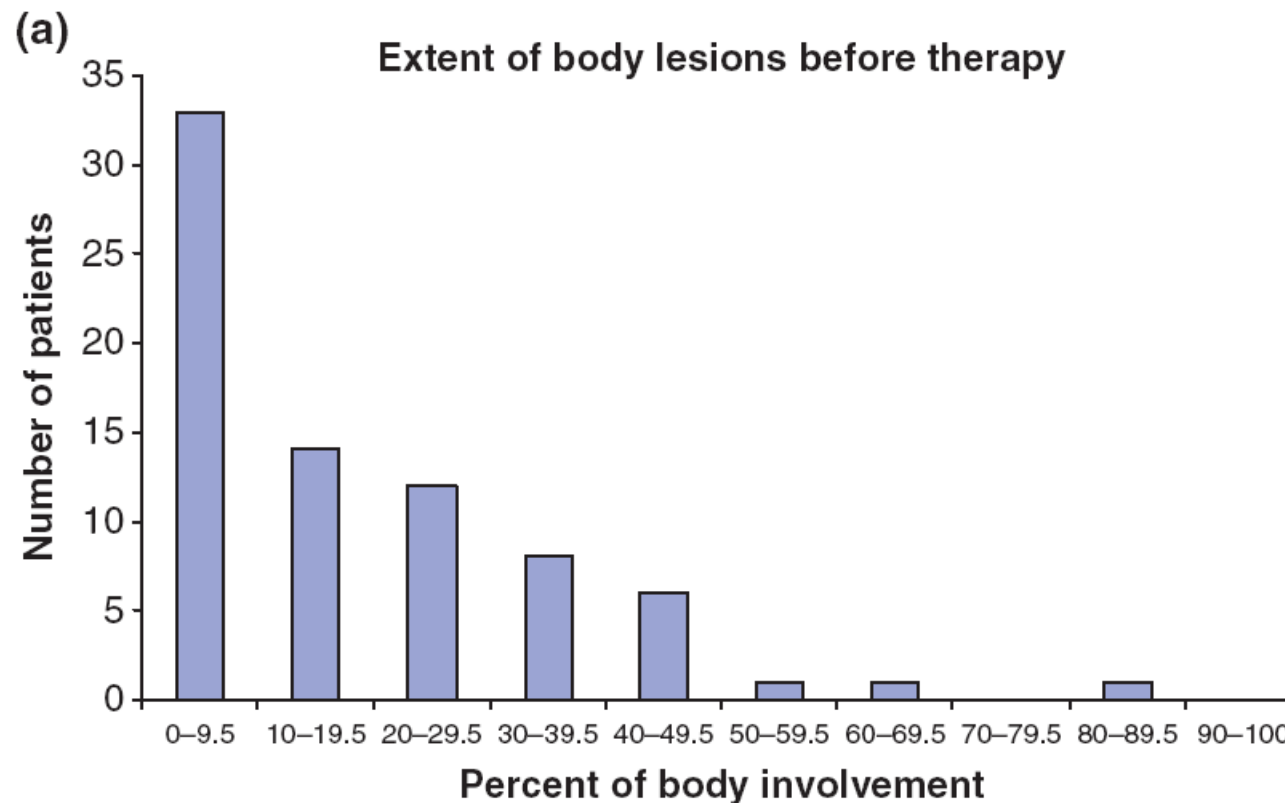
Handfläche

## Grad 2 skin rash nach CTC v.4.0




# A tool for scoring of acneiform skin eruptions induced by EGF receptor inhibition


Andreas Wollenberg<sup>1</sup>, Nicolas Moosmann<sup>2</sup>, Elisabeth Klein<sup>1,3</sup> and Kerstin Katzer<sup>1</sup>



**(a): Mild acneiform eruptions (Final Score <20)**

		Whole body
	Colour intensity of erythema	1.0
	Erythema distribution density	0.5
	Papulation	1.0
	Pustulation	0.5
	Scaling/Crust formation	0
	Sum - C	3
	Extent of lesions on the body A	0.5
	Extent of lesions in the face B	10
	Final Score	12.6

**(c): Severe acneiform eruptions (Final Score >40)**

		Whole body
	Colour intensity of erythema	2.5
	Erythema distribution density	3.0
	Papulation	2.5
	Pustulation	2.5
	Scaling/Crust formation	1.5
	Sum - C	12.0
	Extent of lesions on the body A	50.0
	Extent of lesions in the face B	90.0
	Final Score	75.0





• **WoMo-Score** =  $\frac{1}{4} A + \frac{1}{4} B + \frac{10}{3} C$   
 =  $6,25 + 22,5 + 25 = 53,7$

	Whole body
Colour intensity of erythema	2.0
Erythema distribution density	2.0
Papulation	2.0
Pustulation	1.0
Scaling/Crust formation	0.5
<b>Sum - C</b>	<b>7.5</b>
Extent of lesions on the body <b>A</b>	<b>25</b>
Extent of lesions in the face <b>B</b>	<b>90</b>
<b>Final Score</b>	<b>54</b>



# Arbeitsgemeinschaft **I**nternistische **O**nkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.

# AIO

## Arbeitsgruppe „Lebensqualität“

Sprecher der Arbeitsgruppe:

Dr. Salah-Eddin Al-Batran  
II. Medizinische Klinik/ Onkologie  
Krankenhaus Nordwest  
Steinbacher Hohl 2-26  
60488 Frankfurt am Main  
☎ +49 – 69-7601(1)3788  
✉ +49 – 69-7601-3655  
albatran@aio-portal.de

## An die Mitglieder der AIO

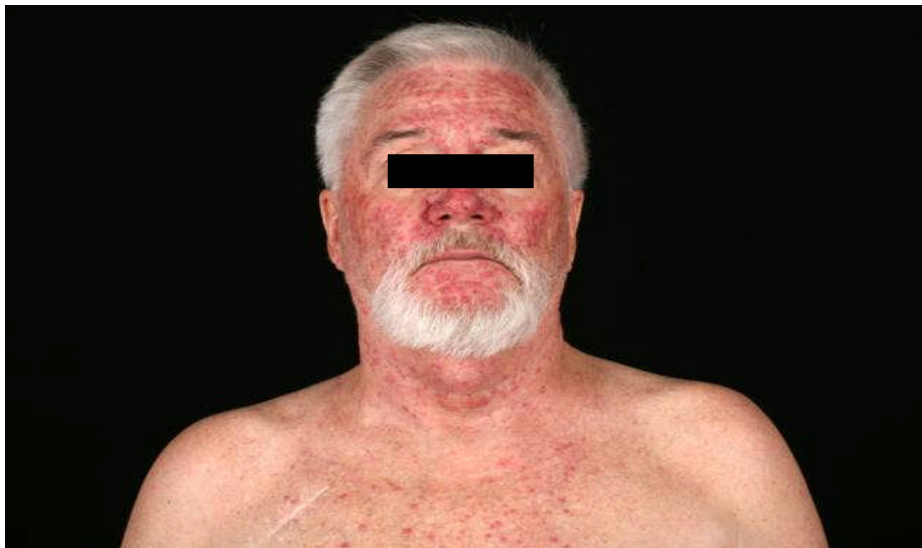
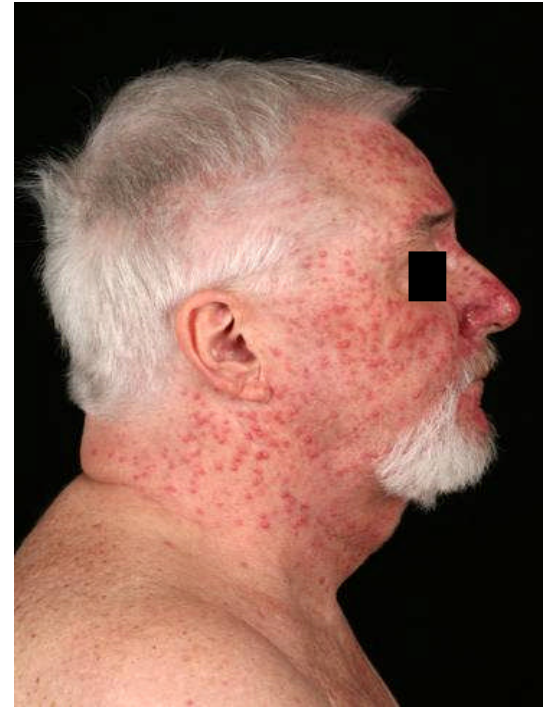
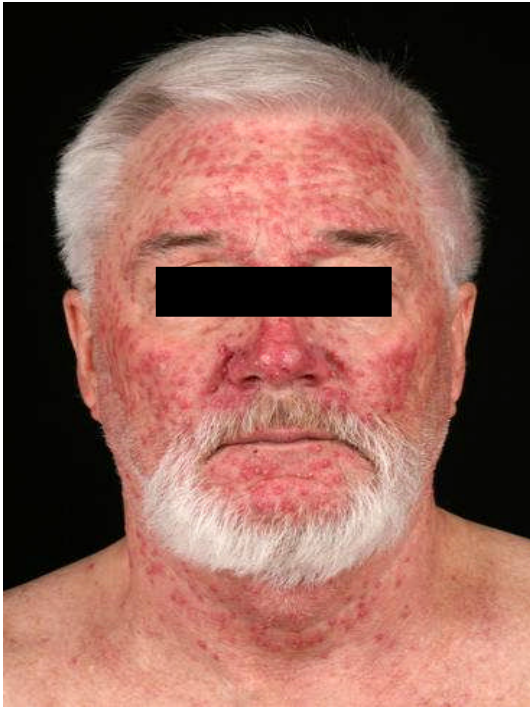
per e-mail

AIO-Studienzentrale

AIO in der  
Deutschen Krebsgesellschaft e.V.  
Straße des 17. Juni 106 – 108  
10623 Berlin  
☎ +49 – 30 -322 932 933  
✉ +49 – 30 -322 932 943  
[www.aio-portal.de](http://www.aio-portal.de)  
studienzentrale@aio-portal.de

Mannheim & Frankfurt, 30.03.2009

## Kurze Umfrage der Arbeitsgruppe Lebensqualität zum Thema Hauttoxizität unter anti-EGFR Antikörpern



## Hauttoxizität

### Umfrage (n=149); „Arztcharakteristika“

	n
<b>Niedergelassen</b>	29
<b>Krankenhaus</b>	120
<b>Männlich</b>	97
<b>Weiblich</b>	52
<b>Intern. Onkologen</b>	106
<b>Dermatoonkologen</b>	43
<b>Alter</b>	
bis 35	25
35-44	61
45-54	50
55-64	12
65+	1

Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie  
in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.

**AIO**

Arbeitsgruppe „Lebensqualität“

Sprecher der Arbeitsgruppe:  
Dr. Salah-Eddin Al-Batran  
II. Medizinische Klinik/ Onkologie  
Krankenhaus Nordwest  
Steinbacher Hohl 2-26  
60489 Frankfurt am Main  
☎ +49 – 69-760113788  
✉ albatran@aio-portal.de

An die Mitglieder der AIO

per e-mail

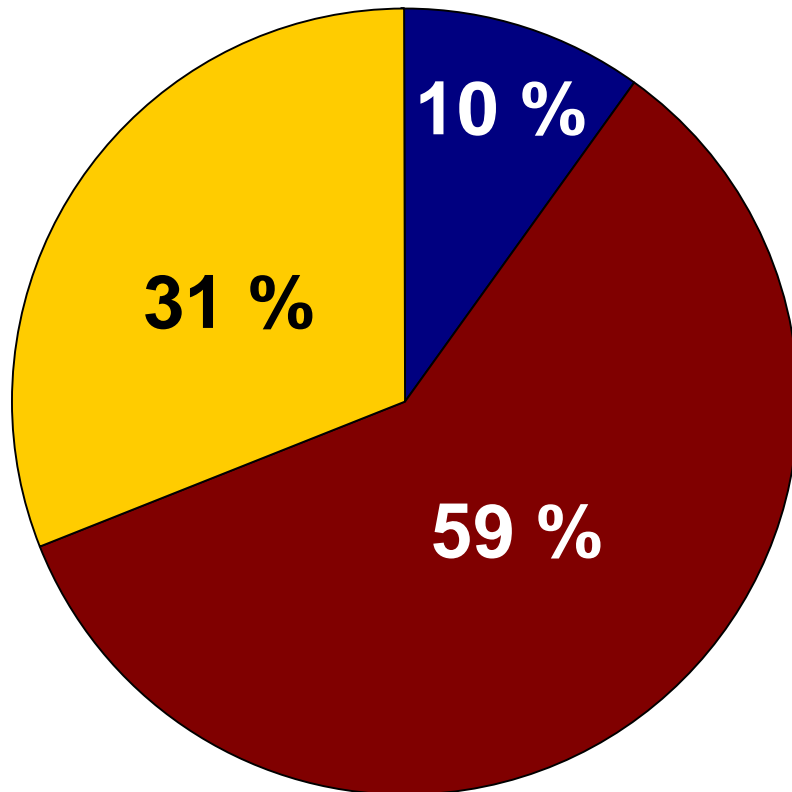
AIO-Studienzentrale  
AIO in der  
Deutschen Krebsgesellschaft e.V.  
Straße des 17. Juni 106 – 108  
10623 Berlin  
☎ +49 – 30 -322 932 933  
✉ +49 – 30 -322 932 943  
[www.aio-portal.de](http://www.aio-portal.de)  
studienzentrale@aio-portal.de

Mannheim & Frankfurt, 30.03.2009

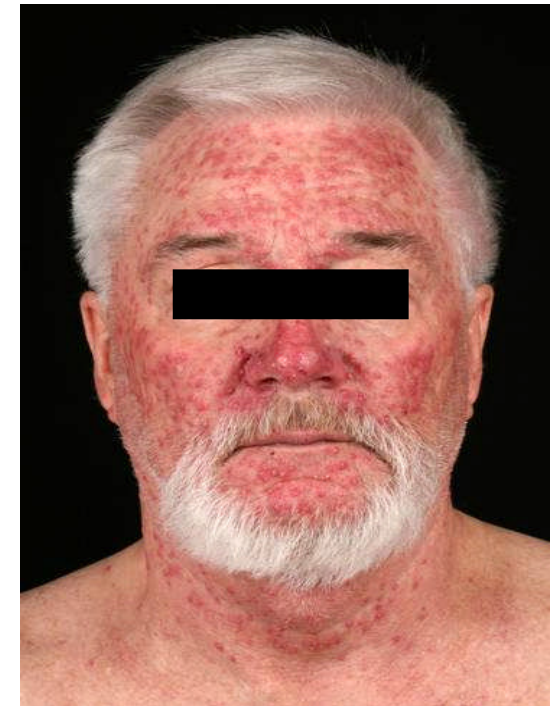
Kurze Umfrage der Arbeitsgruppe Lebensqualität zum Thema  
Hauttoxizität unter anti-EGFR Antikörpern

## Hauttoxizität

Umfrage (n=149); Gradierung des Ausschlags ?

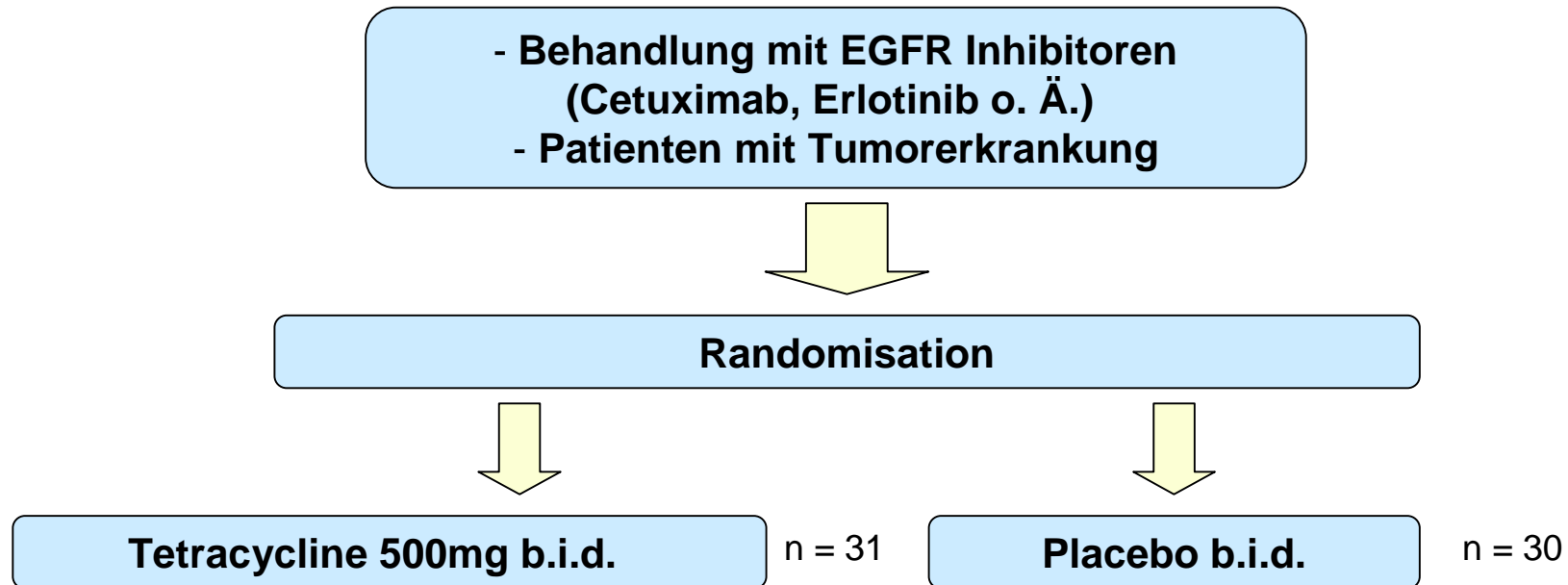


- Grad 1
- Grad 2
- Grad 3



# Tetracycline in der Therapie des skin rash ?

## Randomisierte Studie bei EGFR-Inhibitoren



**Monitoring des rash (Endpunkt @ 1 Monat; NCI-CTC vers. 3.0)**  
**& QoL (SKINDEX-16)**



# Tetracycline in der Therapie des skin rash ?

## Rash Inzidenz und Schweregrade

### Tetracycline to Prevent Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitor-induced Skin Rashes

Results of a Placebo-controlled Trial From the North Central Cancer Treatment Group (N03CB)

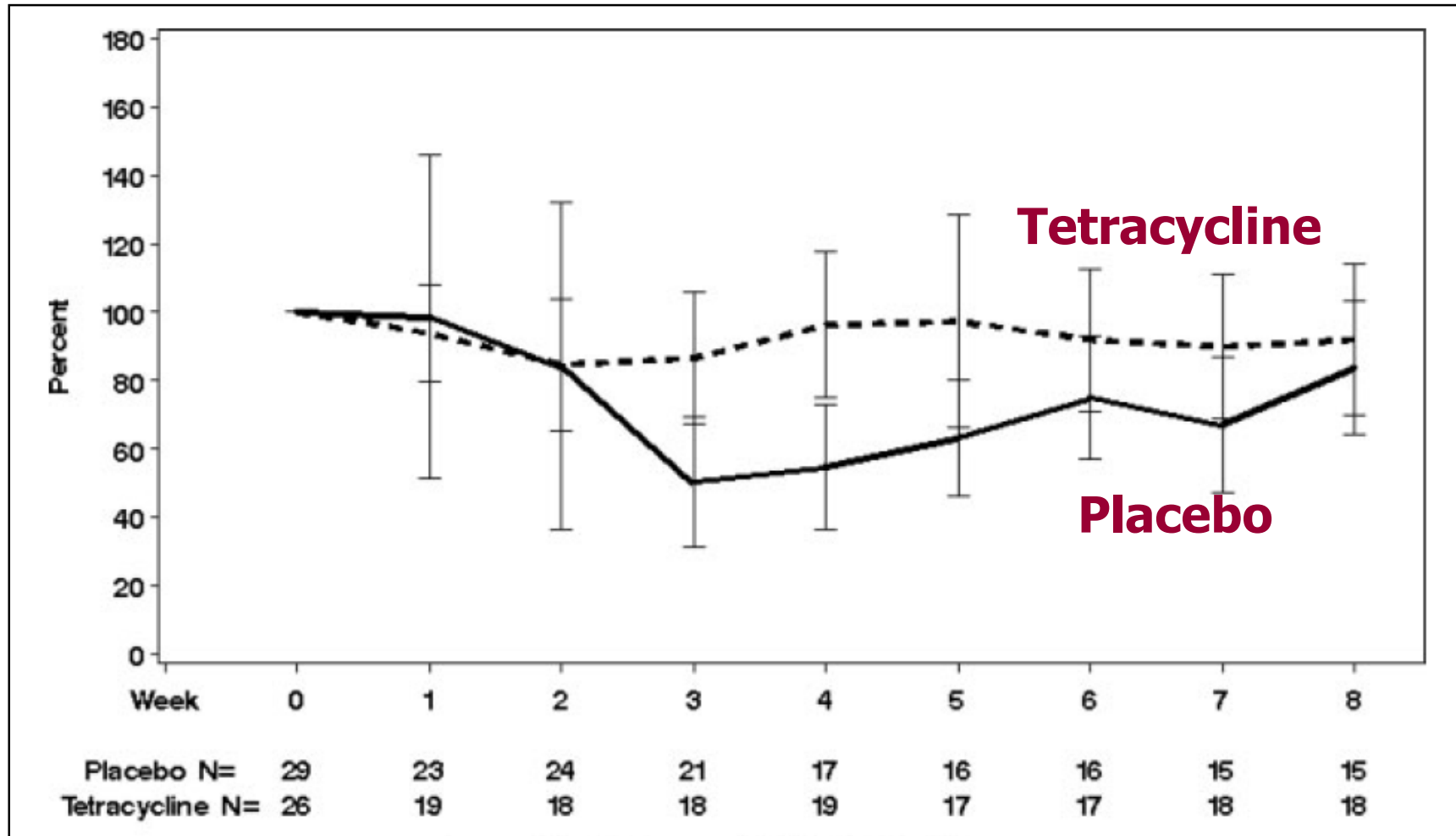
Aminah Jatoi, MD<sup>1</sup>

BACKGROUND. Epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors

Zeitpunkt	„Physician reported rash“		
	Tetracyclin	Placebo	p-Wert
4-Wochen (alle Schweregrade)	15 (70%)	22 (76%)	n.s.
4-Wochen (Grad 2 oder >50% BSA)	4 (17%)	16 (55%)	0,009
8-Wochen (alle Schweregrade)	13 (87%)	16 (84%)	n.s.
4-Wochen (Grad 2 oder >50% BSA)	4 (27%)	9 (47%)	n.s.

# Tetracycline in der Therapie des skin rash ?

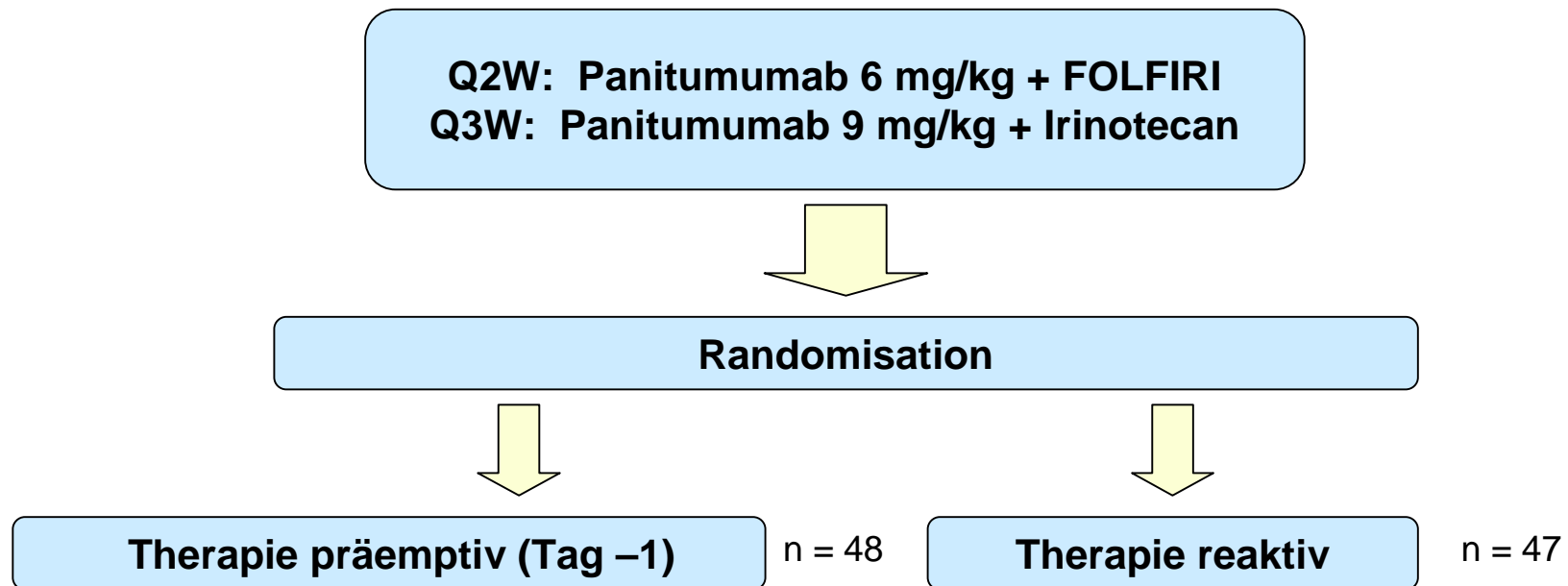
## Serieller SKINDEX-16 score





# Skin rash – Stepp Studie

## Präemptive versus reaktive Therapie



# STEPP-Studie: Panitumumab +(Folf)Iri Präemptive oder reaktive Therapie der Hauttoxizität ?

## Primäres Zielkriterium

Inzidenzraten von **Hauttoxizität  $\geq$  Grade 2** bei Patienten mit präemptiver versus reaktiver Behandlung der Hauttoxizität **innerhalb 6-Wochen-Periode**

## Therapie

**Skin moisturizer** – Gesicht, Hände, Füße, Hals, Rücken, Brust morgens

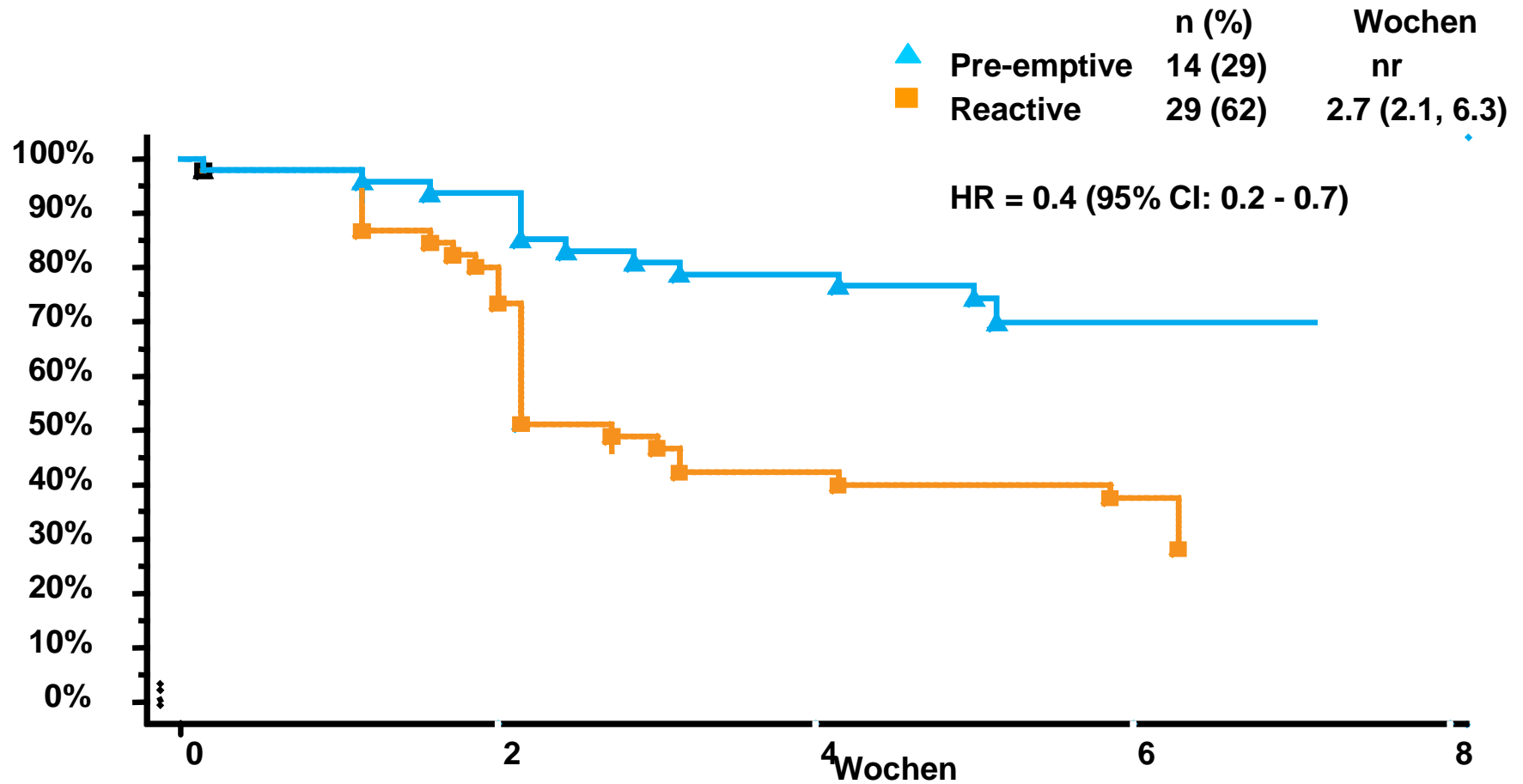
**Sonnencreme** (LSF  $\geq$  15, UVA/UVB Protektion) – exponierte Areale

**Topisches Steroid** (1% Hydrocortison-Creme) – abends

**Doxycycline 100 mg BID**

# STEPP-Studie

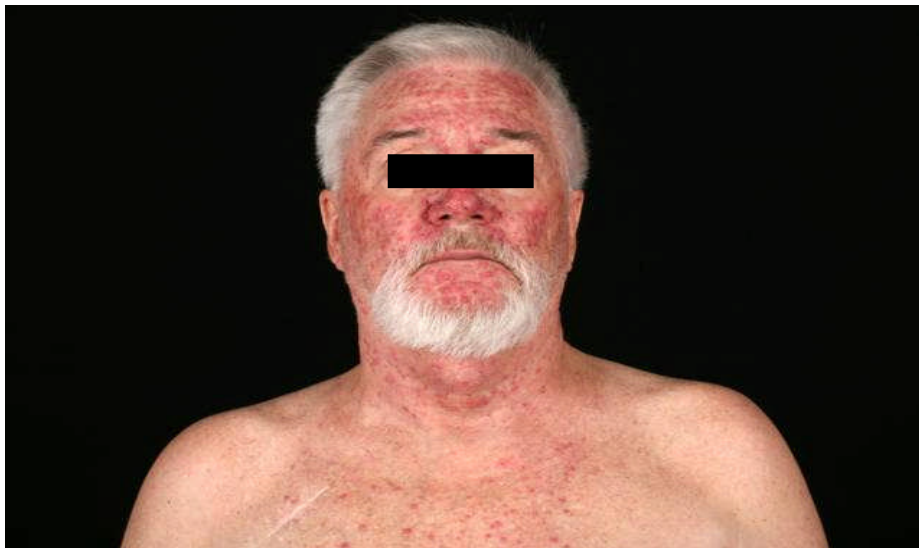
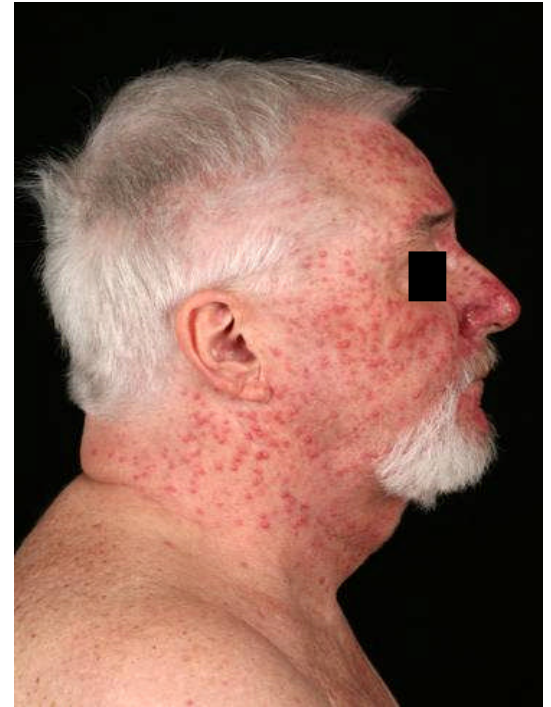
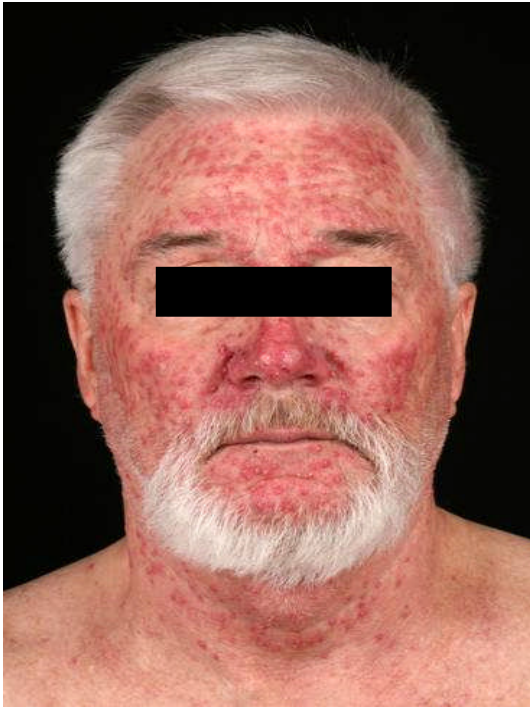
## Primärer Endpunkt – Time to first occurrence of Grade 2 skin toxicity



# STEPP-Studie

## Krankheitskontrolle

	Investigator Review		Central Review	
	Pre-Emptive n = 48	Reactive n = 47	Pre-Emptive n = 48	Reactive n = 47
PR + CR – n (%)	8 (17)	7 (15)	7 (15)	4 (9)
Stable disease	23 (48)	25 (53)	24 (50)	26 (55)
<b>Disease control</b>	<b>31 (65)</b>	<b>32 (68)</b>	<b>31 (65)</b>	<b>30 (64)</b>
Disease progression	10 (21)	9 (19)	9 (19)	10 (21)



# Hauttoxizität

## Therapie (Mehrfachnennungen !) (n = 149)

	n
<b>Watch &amp; wait</b>	<b>3</b>
<b>Lokal</b>	<b>135 (91%)</b>
Hydrokortison	55
Metronidazol	47
Erythromycin	40
Nadifloxacin	12
Clindamycin	13
Pimecrolimus	12
<b>Systemisch</b>	<b>95 (64%)</b>
Doxycyclin	50
Minocyclin	47
Isotretionin	3



## Hauttoxizität Fallbeispiel - I

- 78j. Patientin
- Metastasiertes Adenokarzinom / Kolon ascendens ED12/07
- mit Knochen-, Lungen- und Leberfiliae
- Palliative Chemotherapie nach Folfiri-Panitumumab Schema (Studie) mit 5-FU/Folinsäure, Irinotecan und Panitumumab seit 7.1.2008 in 2-Wochen Takt
- 2 Wochen nach Therapiebeginn follikuläre Arzneireaktion im Gesicht Grad 1-2 → Erythromycin lokal → Besserung
- 4 Monate nach Beginn AK-Therapie mit zunehmender Intensität, dann auch digitale Ulzerationen
- AK-Pause ab 29.4.
- Vorstellung Dermatologie

# Hauttoxizität

## Fallbeispiel - I



27.05.08

- **Dermatologische Therapie**

Schwarzteeumschläge mehrmals tgl lokal

Lichtschutz !

Metronidazol-Gel (Metrogel) 2x tgl

Doxycyclin 100mg 2x tgl

- **Dermatologischer Verlauf**

Bereits 3d nach Therapiebeginn leichte Besserung

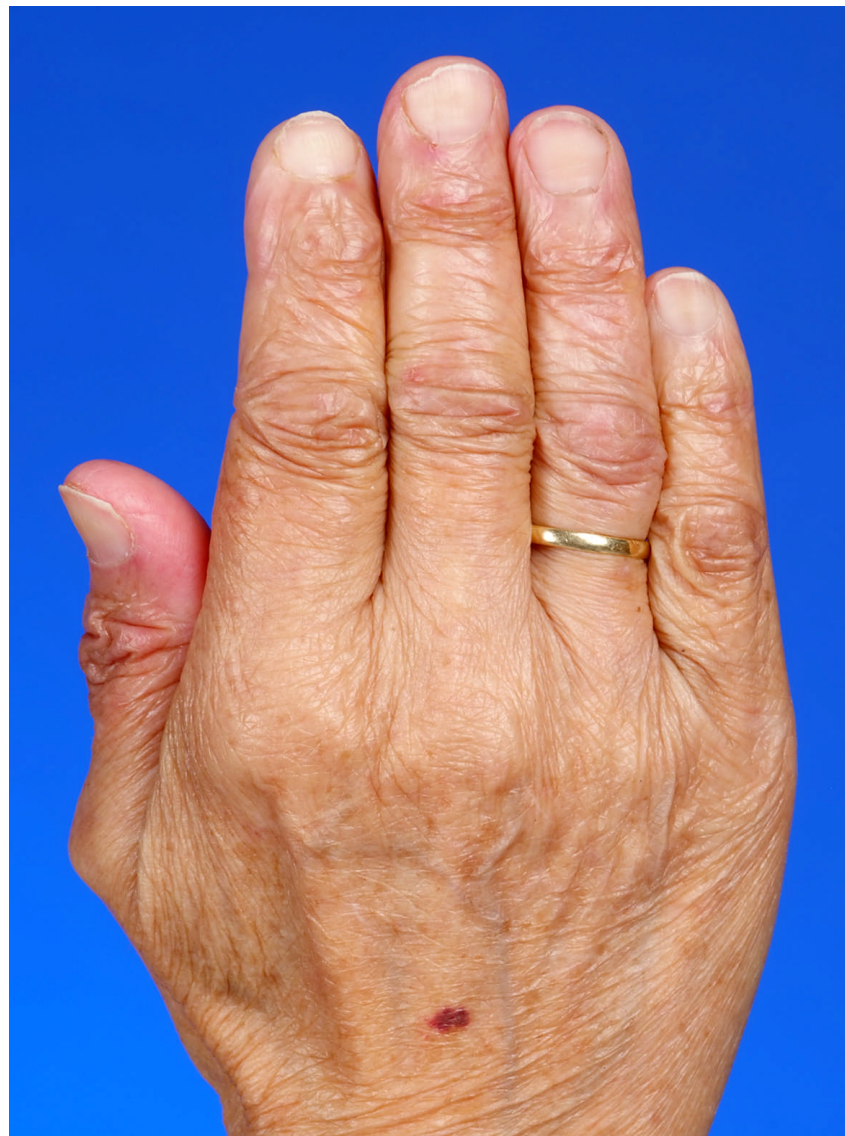
Nach 1 Woche deutliche Besserung

Fortführen Panitumumab ab 9.6. in reduzierter Dosis



# Hauttoxizität

## Fallbeispiel - I



05.08.08

## Behandlung des Rash Allgemeine Empfehlungen

→ mit Beginn EGFR-Antagonisten Therapie

- Rückfettende Basispflege, z.B. Excipial U Lipolotio, Hauttyp-adaptierte Gesichtspflege
- Sonnenschutz, LSF  $\geq 25$
- Traumatisierung vermeiden
- Viel Trinken
- Milde Waschlotionen und Shampoos

## Behandlung des Rash

### Stadienadaptiertes Vorgehen – Vorschläge ....

Grad	Maßnahme bzgl. EGFR Inhibitoren	Spezifische Maßnahme
<b>1</b>	Therapie weiter !	Rückfettende Therapie Metronidazol oder Erythromycin Creme 1% oder Nadifloxacin 1%
<b>2</b>	Therapie weiter !	Zusätzlich zu 1: Topische Steroide und orale Antibiotika Doxycyclin 100mg b.i.d. oder Minocyclin 100 mg b.i.d (7-14 Tage) oder „Consider“ Calcineurin-Inhibitoren (z.B. Pimecrolimus)
<b>3</b>	Reduzieren nach Fachinfo	Zusätzlich zu 2: Nadifloxacin 1% plus Cortison plus Roaccutan (cave: Interaktion mit Doxycyclin)



## Follikuläre Arzneimittelreaktion

### Schweregrad

### Management (abgestuftes Vorgehen)

#### Mild (grade 1)

- Usually localized
- Minimally symptomatic
- No impact on ADL

Topical antibiotic (e.g. metronidazol 2% cream, erythromycin 2% cream, nadifloxacin 1 % cream)

#### Moderate (grade 2)

- Generally mild symptoms
- Minimal impact on ADL

Additional:  
short-term topical steroid, e.g. Prednicarbat Cream 0.02 % (Dermatop)  
AND oral antibiotic (for at least 2 weeks):

- Doxycycline 100 mg BID (1<sup>st</sup> choice) or
- Minocycline hydrochloride 100 mg BID

Consider topical calcineurin inhibitors (Pimecrolimus, Tacrolimus) instead of topical steroid

#### Severe (grade 3)

- Severe symptoms (e.g. pruritus, tenderness)
- Significant impact on ADL

Reduce EGFR inhibitor dose as per label  
Additional:

- refer to dermatologist
- Consider oral isotretinoin (Cave: No combination with oral tetracyclines) or systemic steroids

#### Life-Threatening (grade 4)

Dose interruption or continuous discontinuation of EGFR inhibitor as per label!  
- Individual treatment concept!  
- Systemic steroids are additionally recommended

## Paronychien

*bei ca. 10% der Patienten, Auftreten ca. 1 Monat nach Therapiebeginn*

### Schweregrad

### Management

#### Mild (grade 1)

Antiseptic hand bath, e.g. Braunol 1:10, Potassium permanganate

#### Moderate (grade 2)

Additional:

- Consider silver nitrate solution for granulation tissue.
- topical iodine based ointment (e.g. braunol)
- Consider oral antibiotics (tetracyclines if not superinfected, otherwise due to resistogram)

#### Severe (grade 3), Refractory

Reduce EGFR inhibitor dose as per label.  
Additional:

- Oral antibiotic due to culture/sensitivities.
- Consider operative intervention

#### Life-threatening (grade 4)

Stop EGFR inhibitor therapy as per label  
Additional:  
Systemic antibiotics intravenously due to culture and resistogram.

## Pruritus

Auftreten in etwa 35 % d. F.

	Management
Pruritus	Topical polidocanol cream (e.g. optiderm) Oral antihistamines
Xerotic Dermatitis	Local steroid

## seltene Reaktionen an Haut und Hautanhangsgebilden

	Management
Hyperpigmentierung	Vermeidung übermäßiger Sonnenexposition, Aufklärung über Sonnenschutz
Trichomegalie und Hypertrichose	ggf. Wimpern kürzen
Teleangiektasien	ggf. Lasertherapie