




Phototoxische Medikamente: Wichtigkeit der Patienteninstruktion

Nina Böhler^a, Marco Siano^b, Mark David Anliker^c

^a Innere Medizin, ^b Onkologie, ^c Dermatologie;
Kantonsspital St. Gallen

Fallbericht

Ein 77-jähriger Patient stellte sich wegen eines akut aufgetretenen, schmerzhaften Exanthems im Spital vor. An Vorerkrankungen war ein hepatisch und ossär metastasiertes, medulläres Schilddrüsenkarzinom bekannt, weshalb er unter einer Therapie mit Sorafinib stand. Aufgrund einer Tumorprogression wurde die Therapie auf einen neuen Tyrosinkinaseinhibitor Vandetanib umgestellt. Andere systemische oder topische Substanzen wurden nicht eingesetzt. 12 Tage nach der Umstellung auf Vandetanib erlitt der Patient einen Sonnenbrand, woraufhin er zwei Tage später ein krustig belegtes Erythem und Ekzem des gesamten Gesichts, der Ohren und des Halses mit vorhandenem Kinnschatten entwickelte (Abb. 1 ). Die Arme waren lateral und dorsal fast geografisch betroffen, inklusive Handrücken beidseits, mit stark infiltrierte Erythem und einer Fältelung sowie Papulovesikeln. Vergleichbar waren die Unterschenkel ventral und dorsal mit Blasenbildung bis 5 cm Grösse, ebenfalls an Fussrücken und Zehenrücken grossflächige Blasenbildung, z.T. konfluierend. An den Knien sowie Ellbogen streckseitig zeigten sich ausgeprägte Erosionen von bis zu 10×10 cm Grösse (Abb. 2 und 3 ). Auf ursprünglich nicht lichtexponierter Haut an den Oberarmen und am Oberkörper fielen Streuphänomene mit runden erythematösen Herden auf (Abb. 4 ), ohne Hinweise für eine enorale oder genitoanale Beteiligung. Bei Verdacht auf ein phototoxisches oder photoallergisches Exanthem wurde Vandetanib gestoppt. Es wurde eine lokale Therapie mit einer steroidhaltigen Salbe begonnen. Da es zum weiteren Ausbreiten des Exanthems über die Handinnenflächen und der initial nicht sonnenexponierten Haut kam, wurde eine Biopsie entnommen und eine hochdosierte lokale Steroidtherapie begonnen. Zusätzlich wurden peroral Steroide in Kombination mit Antihistaminika eingesetzt. Erst nach 6 Wochen konnte die Therapie gestoppt werden.

Diskussion

Vandetanib ist ein Tyrosinkinaseinhibitor mit unterschiedlichen Angriffspunkten, der vor allem bei Tumorerkrankungen wie nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), Leberzellkarzinom (HCC), metastasierendem Mammakarzinom, Nierenzellkarzinom und metastasiertem Schilddrüsenkarzinom (MTC) erforscht wurde. Vandetanib ist ein potenter Inhibitor des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor-Rezeptors 2 (VEGFR-2) so-

wie des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR), der vaskulären endothelialen Rezeptor-3-Tyrosinkinase und der RET-Tyrosinkinase [1]. Die Absorption von Vandetanib erfolgt langsam und bindet sich zu 90% an Albumin. In der Leber wird Vandetanib mittels CYP3A4 metabolisiert und zu 44% über den Stuhl und zu 25% über die Niere ausgeschieden. Die Halbwertszeit beträgt 19 Tage.

Dermatologische Nebenwirkungen sind bekannt und häufig. Eine Unterscheidung erfolgt nach Typ und Schweregrad der Hautreaktion. Das Auftreten von mittelgradigen Hautreaktionen (Grad 1–2 nach CTC [common toxicity criteria]) wird mittels Dosisreduktion oder kurzen Therapieunterbruchs behandelt und ist folgendermassen verteilt: Die Gesamt-Inzidenz einer Hautreaktion liegt bei 67%; Grad-1–2-Reaktionen liegen bei 63% und Grad 3–4 bei 2–4% [2, 3].

Je nach Art des Tumors konnten unterschiedliche Häufigkeiten nachgewiesen werden [4]. Bei Patienten mit metastasiertem Schilddrüsenkarzinom zeigte sich eine signifikant höhere Inzidenz für das Auftreten einer Hautreaktion im Vergleich zu Patienten mit NSCLC (54 vs. 41%). Es ist zu bedenken, dass bei Therapien mit einem Tyrosinkinaseinhibitor das Auftreten einer Hautreaktion mit dem Ansprechen korrelieren kann.

Gänzlich geklärt ist die Pathophysiologie dieser Hautreaktion nicht. Am ehesten wird sie durch Hemmung des EGFR ausgelöst, was mit einer inflammatorischen Reaktion und nachfolgender Zytokin-Ausschüttung einhergeht und den typischen papulo-pustulösen Hautausschlag verursacht, welcher follikulär zentrofazial beginnt und in eine mehr xerotische Dermatitis des gesamten Integuments mündet. Angriffspunkt ist hierbei die germinative Basalzellschicht der Epidermis und insbesondere der Talgdrüsen, welche eine hohe EGFR-Expression aufweisen und irreversibel zerstört werden können.

Nicht zuletzt bestimmt das Ausmass der Hautreaktion die Lebensqualität und die Therapieadhärenz des Patienten. Um das Auftreten der Dermatitis zu reduzieren, wird empfohlen, prophylaktisch eine rückfettende Lotion und zudem Sonnenschutz mitzuapplizieren. Auch nach Beendigung der Therapie sollten diese Massnahmen aufgrund der langen Halbwertszeit von Vandetanib beibehalten werden. Diese Empfehlungen stammen aus klinischen Studien mit monoklonalen Anti-EGFR-Antikörpern. Vermutet wird, dass die Hautreaktionen durch die UV-Strahlung getriggert wird. In Phase-I- und -II-Studien traten Photosensitivitätsreaktionen zwar selten auf (Grad 1–2 13%, Grad 3–4 2%), jedoch z.T. mit schweren Verläufen mit Auswirkungen auf die Morbidität und Mortalität [5, 6].

Die Autoren haben keine finanzielle Unterstützung und keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.



Abbildung 1
Verteilung sonnenexponierter Hautareale. (Das Einverständnis des Patienten zur Publikation der Abbildungen liegt vor.)



Abbildung 2
Knie mit grossflächiger Erosion.



Abbildung 3
Knie mit in Abheilung befindlicher Erosion.

In unserem Fallbeispiel erlitt der Patient eine ausgiebige Sonnenexposition ohne einen Sonnenschutz in Form von bedeckender Kleidung oder Sonnencreme. Dies führte zu einer schweren papulo-vesikulären Hautreaktion (phototoxische Reaktion Grad 4 oder photoallergische Reaktion), die zu einer mehrwöchigen Hospitalisation und zum Einsatz lokaler sowie systemischer Steroide und einem Therapieabbruch führte.

Da vonseiten unserer Dermatologen die Möglichkeit einer allergischen Reaktion auf Vandetanib geäußert

wurde, führten sie mittels Photo-Patch-Test eine Provokation mit UVA-Exposition mit 5 Joule/cm² durch. Auch zwei weitere Provokationstests mittels Scratch-Patch-Test und Abriss-Patch-Test mit UVA-Bestrahlung fielen negativ aus. Eine Allergie konnte somit nicht sicher bestätigt werden. Möglich ist eine Allergie auf ein Nebenprodukt, welches nicht getestet werden kann. Bei erst einem Bericht über eine Photoallergie auf Vandetanib fehlt zudem ein standardisiertes Testverfahren. Allerdings sprechen auch die Verteilung mit Streureaktionen und die histo-



Abbildung 4
Oberarm und Ellbogen mit Streuphenomen.

pathologische Untersuchung von Gewebematerial für eine photoallergische Reaktion. Die bisherige Beschreibung einer Photoallergie erfolgte jedoch ohne Hauttestung oder Histopathologie.

Unter der Annahme, dass diese Toxizität bzw. deren Schweregrad durch eine exzessive Sonnenexposition mitgetriggert wurde, kann bei komplettem Rückgang der Beschwerden (mindestens Grad 1) eine erneute Exposition auf Vandetanib unter schriftlichem Einverständnis des Patienten und totalem Sonnenblock versucht werden. Es gilt auch hier, wie oft in der Onkologie, den Nutzen den Nebenwirkungen gegenüber zu stellen. Die limitierten Therapieoptionen bei metastasiertem medullärem Schilddrüsenkarzinom sind ebenfalls zu berücksichtigen.

Dieser Fall zeigt auf, wie wichtig die genaue Instruktion der Patienten bzgl. der Nebenwirkungen dieser modernen, zielgerichteten Medikamente ist und dass die Verschreibung durch den Spezialisten zu begrüßen ist. Trotz der Führung durch den Spezialisten sollten die Sinne der niedergelassenen Hausärzte geschärft werden, da man

mit steigendem Einsatz von Tyrosinkinaseinhibitoren auch in der Praxis vermehrt mit dieser Art von Nebenwirkung konfrontiert sein wird. Als Faustregel gilt: Patienten sollten wenn möglich angehalten werden, exzessive Exposition von Sonnenlicht zu vermeiden, Sonnenbäder sind nicht erlaubt. Sonnenschutz in Form von bedeckender Kleidung inklusive Kopfbedeckung immer tragen, wenn sich der Patient ausserhalb der Wohnung befindet, zudem sollte Sonnenschutzmittel mit mindestens Lichtschutzfaktor 15 zweimal täglich in den ersten 6 Wochen der Therapie aufgetragen werden. Auch nach Beendigung der Therapie sollten diese Massnahmen aufgrund der langen Halbwertszeit von Vandetanib beibehalten werden. Ergänzend sollte noch eine rückfettende Lotion zur Hautpflege benützt werden.

Korrespondenz:

med. pract. Nina Böhler
Kantonsspital St. Gallen
Rorschacher Strasse 95
CH-9007 St. Gallen
[ninaboehler\[at\]gmx.ch](mailto:ninaboehler[at]gmx.ch); [nina.boehler\[at\]kssg.ch](mailto:nina.boehler[at]kssg.ch)

Literatur

- Morabito A, Piccirillo MC, Falasconi F, De Feo G, Del Giudice A, Bryce J, et al. Vandetanib (ZD6474), a dual inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) and epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinases: current status and future directions. *Oncologist*. 2009;14:378–90.
- Wells SA, Robinson BG, Gagel RF, Dralle H, Fagin JA, Santoro M, et al. Vandetanib in locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer (Mtc): a randomized, double-blind phase III trial (Zeta). *J Clin Oncol*. 2010;28:15s.
- Wells SA, Gosnell JE, Gagel RF, Moley J, Pfister D, Sosa JA, et al. Vandetanib for treatment of patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28:767–72.
- Rosen AC, Wu S, Damse A, Sherman E, Lacouture ME. Risk of rash in cancer patients treated with vandetanib: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metabol*. 2012;97(4):1125–33.
- Zhang L, Li S, Zhang Y, Zhan J, Zou BY, Smith R, et al. Pharmacokinetics and tolerability of vandetanib in Chinese patients with solid, malignant tumors: an openlabel, phase I, rising multiple-dose study. *Clin Ther*. 2011;33:315–27.
- Chang CH, Chang JW, Hui CY, Yang CH. Severe photosensitivity reaction to vandetanib. *J Clin Oncol*. 2009;27:e114–5.