

Morbus Parkinson

Experten-Workshops für Neurologen

- 17. April 2008, Prof. Dr. med. P. Burkhard, Genf
- 7. Mai 2008, Prof. Dr. med. C. Bassetti, Zürich
- 15. Mai 2008, Prof. Dr. med. F. Vingerhoets, Lausanne
- 28. Mai 2008, PD Dr. med. A. Kaelin, Bern
- 19. Juni 2008, Prof. Dr. med. P. Fuhr, Basel

Information und Anmeldung: simone.abegg@contenter.ch

76. Jahresversammlung der SGIM

Medizin und Gesellschaft

21. bis 25. Mai 2008
Lausanne, Beaulieu

Information und Anmeldung: www.congress-info.ch/sgim2008

ESSO 2008

14th Congress of the European
Society of Surgical Oncology

10. bis 12. September 2008
Den Haag

Information und Anmeldung: www.ecco-org.eu



Dreiländertagung Onkologie

Gemeinsame Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und
Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Onkologie

10. bis 14. Oktober 2008
Wien

Information und Anmeldung: www.haematologie-onkologie2008.com

EORTC-NCI-AACR-Symposium

Molecular Targets and Cancer Therapeutics

21. bis 24. Oktober 2008
Genf

Information und Anmeldung:
www.ecco-org.eu



Ausschreibung

Hematological Malignancies Award

Bis zum 31. Mai 2008 können sich in der Schweiz tätige oder wohnende Forscher für den Bristol-Myers Squibb Switzerland Hematological Malignancies Award bewerben.

Der mit 100 000 Franken dotierte Forschungspreis wird erstmals für das Jahr 2008 vom Unternehmen Bristol-Myers Squibb SA, Baar, gestiftet. Zukünftig soll der Preis für Schweizer Spitzenforschung auf dem Gebiet der Hämatologie (hämatologische Neoplasien, maligne Lymphome; exklusive solide Tumoren) alle zwei Jahre ausgeschrieben werden. Mit der Stiftung des neuen Forschungspreises sollen vor allem jüngere Forscherinnen und Forscher in ihrer Arbeit motiviert und unterstützt sowie der Stellenwert der Hämatologie als wichtiger Forschungszweig in der Schweiz erhöht werden.

Für die Bewerbung können Arbeiten aus der klinischen oder der Grundlagenforschung eingereicht werden, die innerhalb von zwei Jahren vor dem jeweiligen Eingabetermin publiziert oder zur Publikation (peer reviewed) akzeptiert wurden. Für die Ausschreibung 2008 wurde der Zeitraum vom 1. Juni 2006 bis 31. Mai 2008 festgelegt. Die Bewertung der in englischer Sprache einzureichenden Unterlagen übernimmt eine internationale Expertenkommission unter der Leitung von Professor Andreas Tobler, Präsident der Schweizerischen Gesellschaft für Hämatologie. Zu den Bewertungskriterien gehören klinische Relevanz der Ergebnisse, Neuheit der Ergebnisse und/oder der angewandten Methode sowie der Einfluss auf zukünftige Forschungsansätze. ♦

Information und Bewerbung unter:
www.hematologic-malignancies-award.ch

Dermatologische Nebenwirkungen der EGFR-Inhibitoren

Sie beeinträchtigen die Lebensqualität, sind aber ein prognostisch gutes Zeichen

Susanne Haug, Mark Anliker, Dieter Köberle

Aus der Grundlagenforschung entwickeln sich neue klinische Therapieansätze, und bei der Behandlung von soliden Tumoren kommen zunehmend sogenannte «target therapies» zum Einsatz. Darunter versteht man Medikamente, welche spezifisch in Signalkaskaden auf molekularer Ebene eingreifen, die für das Tumorwachstum wichtig sind. Sie erzeugen dabei jedoch auch neue unerwünschte Nebenwirkungen. So kann es bei der Therapie mit EGFR-Inhibitoren, die sich gegen den Rezeptor des epidermalen Wachstumsfaktors (EGF) richten, zu Hautreaktionen kommen.

Der Epidermal-growth-factor-(EGF-)Rezeptor ist ein transmembranöses Molekül mit einer extrazellulären Rezeptorkomponente und einer intrazellulären Tyrosinkinase. Durch Reaktion entsprechender Liganden, wie zum Beispiel EGF, mit dem extrazellulären Teil wird eine durch die intrazelluläre Tyrosinkinase gesteuerte Signalkaskade ausgelöst, welche Proliferation, Angiogenese, Adhäsion, Migration und Apoptose beeinflusst; all diese Schritte sind für das Tumorwachstum wichtig (1, 2). Der EGF-Rezeptor ist in Karzinomen überexprimiert und findet sich in bis zu 80 Prozent der Kolorektalkarzinome und in bis zu 93 Prozent der nicht kleinzelligen Bronchialkarzinome (3). Aber auch in Tumoren im HNO-Bereich, im Pankreas und in den Ovarien scheint der Rezeptor vermehrt vorhanden (hochreguliert) zu sein (4). Damit stellt der EGF-Rezeptor eine attraktive Zielstruktur für die Therapie bei Patienten mit metastasierten Karzinomen dar. Grundsätzlich ist dies durch Antikörper möglich, welche die extrazelluläre Rezeptorkomponente blockieren. Dazu gehören Cetuximab (Erbix[®]), ein monoklonaler IgG₁-Antikörper mit murinen Anteilen, und der vollständig auf humanen Gensequenzen beruhende Antikörper Panitumumab (Vectibix[®]) (5, 6) sowie niedermolekulare Tyrosinkinaseinhibitoren wie Gefitinib (Iressa[®]) und Erlotinib (Tarceva[®]) (4, 7).



Dr. med. S. Haug



Dr. med. M. Anliker



Dr. med. D. Köberle

Das primäre Ziel ist nicht die Zerstörung der Tumorzelle, sondern die Unterdrückung der Tumorprogression. Daher ist die Therapie mit EGFR-Inhibitoren keine zyklische Therapie, wie bei einer klassischen Chemotherapie, sondern vielmehr eine potenzielle Dauerbehandlung. Auch Kombinationstherapieversuche mit First-Line-Therapien bei Kolorektalkarzinomen und nicht kleinzelligen Bronchialkarzinomen scheinen vielversprechend (8, 9). Diese neuen Medikamente zeigen insgesamt eine niedrigere Toxizität bei einem höheren therapeutischen Index im Vergleich zur konventionellen Chemotherapie (10).

Ursachen und Bedeutung der kutanen Nebenwirkungen

Der EGF-Rezeptor findet sich nicht exklusiv in proliferierenden Karzinomen, sondern auch in der normalen Epidermis der Haut (11). Er wird vor allem in proliferierenden, undifferenzier-

ten Keratinozyten der Basalmembran der Epidermis und in Zellen der äusseren Haarwurzelscheide gefunden (12). Daher ist es nicht verwunderlich, dass es bei der Mehrzahl von

„Der Schweregrad kutaner Nebenwirkungen unter EGFR-Inhibitoren korreliert mit dem positiven Ansprechen auf die Therapie.“

mit EGFR-Inhibitoren behandelten Patienten zu dermatologischen Nebenwirkungen (5, 6) und am häufigsten zu akneiformen Hautveränderungen kommt (13, 14). Kutane Nebenwirkungen sind sowohl bei der antikörpervermittelten Blockade von EGF als auch beim Einsatz niedermolekularer Tyrosinkinaseinhibitoren zu beobachten (15) (Tabelle 1). Dabei konnte beobachtet werden, dass der Schweregrad der kutanen Nebenwirkungen

Tabelle 1: Dermatologische Nebenwirkungen einiger Biologika

Medikament	Erlotinib Gefitinib Cetuximab Panituzumab	Sorafenib	Sunitinib	Imatinib Dasatinib Nilotinib	Lapatinib
Zielstruktur	EGFR	VEGFR 2/3, PDGFR, Raf, FLT3	VEGFR2, PDGFR, c-kit, FLT3	Bcr-Abl c-kit, PDGFR	EGFR HER-2
Follikulitis/Rash	+	-	-	+	+
akrale Erytheme	-	+	+	-	-
periorbitale Ödeme	-	-	+/-	+	-
Paronychie	+	-	-	-	+
subunguale Blutungen	-	+	+	-	-
Trichomegalie	+	-	-	-	-
Alopezie	+/- (frontal)	+/-	-	-	-
Haardepigmentierung	-	-	+	-	-

EGFR: Epidermal-growth-factor-Rezeptor; VEGFR: Vascular-endothelial-growth-factor-Rezeptor; PDGFR: Platelet-derived-growth-factor-Rezeptor

mit dem positiven Ansprechen der Therapie gegen den Tumor korreliert (4, 6, 16). Daher sind dermatologische Nebenwirkungen, auch wenn der Patient dies zu Beginn anders empfindet, ein gutes Zeichen und als prognostisch positiv hinsichtlich der Ansprechrate der Therapie zu interpretieren. Aus diesem Grund ist es ungemein wichtig, den Patienten bereits im Vorfeld über das Vorkommen möglicher stigmatisierender Nebenwirkungen aufzuklären und sogleich eine effiziente Therapie anzubieten. Nur so kann die Compliance des ohnehin schwer kranken Patienten gefördert und die Therapie fortgesetzt werden. Zudem ist in diesem Fall eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit des Onkologen und des Dermatologen sowie gegebenenfalls des Internisten und des Hausarztes unerlässlich.

Neben den häufigen und bereits bestens bekannten akneiformen Hautveränderungen können auch andere Nebenwirkungen, wie anaphylaktische Reaktionen, Urtikaria und Angioödem, erklärbar durch Immunreaktionen gegen Fremdprotein, auftreten. Schwere anaphylaktische Reaktionen kommen bei zirka 2 Prozent der mit Cetuximab behandelten Patienten vor (17).

Akute EGFR-Follikulitis

Die akneiformen Hautveränderungen stellen die zuerst auftretende, häufigste und mit Abstand die Lebensqualität am stärksten beeinflussende Nebenwirkung dar. Oft ist diese Nebenwirkung Grund zum Abbruch der Therapie mit EGFR-Inhibitoren, was insofern schade ist,

“Akneiforme Hautveränderungen stellen die zuerst auftretende, häufigste und mit Abstand die Lebensqualität am stärksten beeinflussende Nebenwirkung dar.”

als dass das Auftreten starker Nebenwirkungen mit einem guten Ansprechen des Tumors auf die Therapie korreliert (4, 16). Die Hautveränderungen treten bereits innerhalb der ersten drei Therapiewochen auf, und zwar in Form einer akuten Dermatitis mit follikulären Pusteln auf erythematösem und ödematösem Grund (Abbildung 1).

Von der Lokalisation und Morphologie her sind die Hautveränderungen, die durch die verschiedenen EGFR-Inhibitoren verursacht werden, ähnlich. Betroffen sind vor allem die seborrhaischen Areale des Gesichts und des oberen Stammes. Manche Patienten beschreiben darüber hinaus ein schmerzhaft brennen-



Abbildung 1: akute EGFR-Follikulitis



Abbildung 2: Krustenbildung und Impetiginisierung bei EGFR-Follikulitis

des Gefühl. Die abrupt auftretenden sterilen Pusteln rupturieren leicht, was zu Erosionen, Krustenbildung und Impetiginisierung führen kann (Abbildung 2). Die Hautveränderungen müssen jedoch nicht auf das seborrhaische Areal begrenzt bleiben. Es kann im Verlauf auch zu einer Ausbreitung auf Kopfhaut, Stamm, Extremitäten und Gesäss kommen (18). Seltener werden marginale Blepharitiden beobachtet (19, 20). Gut kann die EGFR-Follikulitis durch die Abwesenheit von Zysten und Komedonen von der Acne vulgaris abgegrenzt werden. Die EGFR-Follikulitis erinnert klinisch auch an eine Rosazea oder ein seborrhaisches Ekzem. Im weiteren Verlauf der Therapie bildet sich die akute pustulöse Komponente zurück, während teleangiektatische Erytheme und follikulär gebundene erythematöse Papeln zurückbleiben (21, 22). Nach Absetzen der EGFR-Blocker-Therapie kommt es innerhalb kurzer Zeit zum vollständigen Abheilen der Hautveränderungen (7, 10, 23, 24). Unter Cetuximab treten diese akneiformen Nebenwirkungen bei 80 bis 90 Prozent der Patienten auf (5, 6) bei Gefitinib sind es 39 bis 75 Prozent (25, 26), bei Erlotinib 79 Prozent (7) und bei dem vollständig humanen anti-EGF-Rezeptor-Antikörper Panitumumab 68 bis 100 Prozent (22) (Tabelle 2). Bemerkenswerterweise traten bei dem humanisierten EGFR-Antikörper h-R3 in einer ersten Studie keine kutanen Nebenwirkungen auf (28). Hierfür ist eventuell die Epitopspezifität oder die Affinität im Vergleich zu anderen EGFR-Inhibitoren verantwortlich. Tendenziell kommt es bei den monoklonalen Antikörper zu häufigeren und schwereren Symptomen (29, 30).

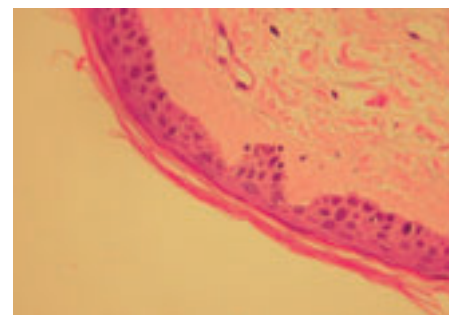


Abbildung 3: Atrophie der Epidermis nach Therapie mit EGFR-Inhibitoren

Das histologische Bild zeigt eine neutrophile Follikulitis, welche zur Zerstörung der Adnexstrukturen führen kann (23, 24) (Abbildung 3). Unter Cetuximab ist vereinzelt auch eine intraepitheliale Akantholyse beschrieben, welche an eine Homöostasestörung im Acrosyringium im Sinne eines Morbus Grover erinnert (23, 31).

Xerotische EGFR-Dermatitis

Innerhalb von Wochen bis Monaten (Abbildung 4) kommt es bei zirka einem Drittel der

Tabelle 2: Anteil der Patienten mit akneiformen Nebenwirkungen

EGFR-Inhibitor	Anteil Patienten
Cetuximab	80–90%
Gefitinib	39–75%
Erlotinib	79%
Panitumumab (ABX-EGF-Antikörper)	68–100%

Patienten zur Entwicklung eines trockenen und schuppigen Integuments, welches sich als Pulpitis sicca an den Fingern und Zehenkuppen (25) oder als Exsikkationsekzemid (12, 24, 26) manifestieren kann.

Hypergranulierende EGFR-Paronychie

Nach zirka einem Monat kommt es bei etwa 10 Prozent der Patienten unter einer Therapie mit EGFR-Inhibitoren zu Entzündungen der Nagelränder, zum Teil einhergehend mit Hypergranulationen, die an ein Granuloma pyogenicum erinnern (26). Zumeist sind Grosszeh oder Daumennagel betroffen (14).

Weitere Hautveränderungen

Bei wenigen Patienten wird auch über das neue Auftreten von Aphten im Mundschleimhautbereich berichtet (25, 26). Es ist noch nicht geklärt, ob es sich hierbei eventuell nur um eine zufällige Koinzidenz handelt oder um eine Nebenwirkung der EGFR-Blockade. Auch über das Auftreten einer Alopezie (24) wurde berichtet. Zudem ist es bei zirka 10 Prozent der Patienten im Anschluss an die akneiformen Hautveränderungen zu postinflammatorischen Hyperpigmentierungen gekommen, weshalb während der Therapie mit EGFR-Inhibitoren auf einen guten Sonnenschutz zu achten ist.

Therapieempfehlungen

In der Literatur findet man kontroverse therapeutische Empfehlungen. Über den genauen Pathomechanismus ist wenig bekannt. Alle Therapieempfehlungen beruhen daher auf empirischen Erfahrungen. Die Betonung der seborrhoeischen Areale sowie der Befall follikulärer Strukturen könnten für eine besonders grosse

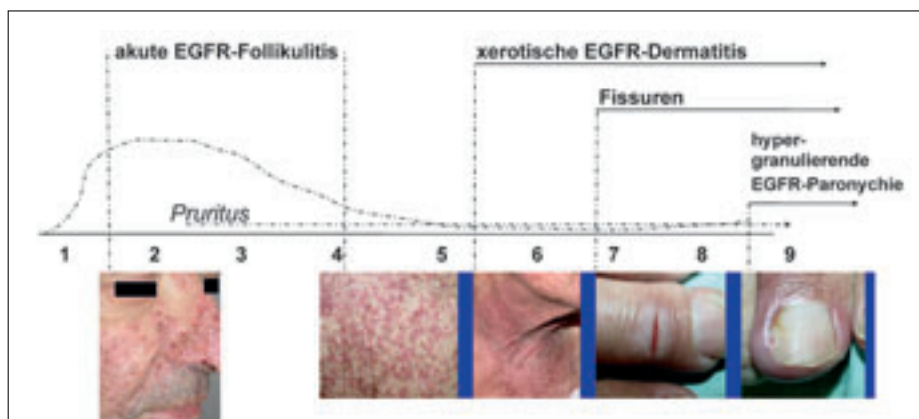


Abbildung 4: Hautveränderungen im zeitlichen Überblick

Dichte von EGFR in den Haarfollikeln sprechen. So findet man Therapieempfehlungen, die mit Benzoylperoxid und topischen Antibiotika einer Aknebehandlung entsprechen (23, 24). Andere Autoren empfehlen die Behandlung mit metro-

„Es ist ungemein wichtig, den Patienten bereits im Vorfeld über das Vorkommen möglicher stigmatisierender Nebenwirkungen aufzuklären und sogleich eine effiziente Therapie anzubieten.“

nidazolhaltigen Externa, Permethrin oder Goldgeist (32), da in den Pusteln einiger Patienten Haarbalgmilben (Demodex) oder Sprosszellen nachgewiesen wurden (25). Bevor die kutanen Nebenwirkungen die EGFR-Blockertherapie limitieren, sollte auch die systemische Gabe von Minocyclin (100 mg/Tag) in Erwägung gezogen werden (24, 35). Auch wird die Gabe von topischen oder systemischen Retinoiden, die in der

Aknetherapie etabliert sind, diskutiert (35). Bei der Gabe von Retinoiden sowie von Benzoylperoxid muss die austrocknende Wirkung und zusätzliche Hautreizung bedacht werden, weshalb diese Medikamente von uns nicht zur Behandlung empfohlen werden. Auch kann die im späteren Therapieverlauf auftretende Xerosis cutis unter Retinoiden exazerbieren. Es zeigten sich jedoch auch synergistische Effekte der Kombinationstherapie aus EGFR-Inhibitoren und Retinoiden in der Tumortherapie, da Retinoide die EGFR-Aktivierung herunterregulieren (34).

Alle von EGFR-Inhibitoren verursachten Nebenwirkungen sind entzündlicher Natur, was durch den Wegfall eines negativen Feedbackmechanismus auf Chemokine erklärt wird (35, 36). Unsere Therapieempfehlung, zu der bereits ein breiter Konsensus besteht (37–39), beruht auf drei Säulen (Tabelle 3):

1. Prävention

Die Prävention umfasst eine gute Hautpflege durch tägliche Verwendung von Emollientsen,

Tabelle 3: Therapieempfehlungen zur Linderung dermatologischer Nebenwirkungen unter EGFR-Blocker-Therapie im Überblick (18)

	Akute EGFR-Follikulitis	Xerotische EGFR-Dermatitis	Hypergranulierende EGFR-Paronychie
Basistherapie und präventive Massnahmen	Vermeidung irritierender Faktoren wie Peelings, Benzoylperoxid, topische Retinoide	<i>tägliche Hautpflege:</i> z.B. Excipial-U-Lipolotio, Carbamid-Creme oder -Lotion, Remederm-Creme mindestens 10 ml/Tag	– passendes Schuhwerk – Haut- und Nagelpflege – Hand- und Fusscremes, z.B. Carbamid C – Sonnenexposition vermeiden
lokale antiinflammatorische Therapie	<i>bei den ersten Symptomen:</i> z.B. Sicorten-«plus»-Creme oder Fucicort-Creme 1 x/Tag*	<i>bei Bedarf zusätzlich zur Basistherapie:</i> z.B. Sicorten-«plus»-Creme oder Fucicort-Creme 1 x/Tag (1)	<i>bei den ersten Symptomen:</i> z.B. Dermovate-Salbe, Diprolen-Salbe 1 x/Tag <i>bei florider Entzündung:</i> antiseptische Fussbäder, Silbernitratumschläge 0,5%, Ichthyolan-Salbe 20–50%
systemische Therapie (strenge Indikationsstellung!)	Doxycyclin 100–200 mg/Tag, je nach Verlauf 50–100 mg/Tag	–	–

*Nach maximal 10 Tagen ausschleichen: zunächst 3 x/Woche während 2 Wochen, dann 2 x/Woche während 2 Wochen

insbesondere ureahaltige Externa sind zu empfehlen. Diese sollten in ausreichender Menge (100 g Creme reicht für maximal 10 Tage) am besten nach dem Duschen oder Baden aufgetragen werden. Auch sollte ein konsequenter Sonnenschutz mittels Textilien und Sonnenschutzmitteln erfolgen. Nägel und Nagelfalz sollten täglich gereinigt und anschliessend mit Creme oder Salbe behandelt werden. Grosse Aufmerksamkeit gilt auch dem richtigen Schuhwerk. Es sollten keine Schwielen oder Nagelveränderungen durch Druckstellen provoziert werden. Vor Therapiebeginn sollten vorbestehende Nagelerkrankungen wie Onychomykose saniert sowie über die intensive Nagelpflege und adäquates Schuhwerk aufgeklärt werden.

2. Antientzündliche Lokalthherapie

Die antiinflammatorische Lokalthherapie mit kortikoidhaltigen Externa, eventuell in Kombination mit antiseptischen oder antibiotischen Wirkstoffen, sollte bereits bei den ersten Anzeichen einer Entzündungsreaktion begonnen werden. Bei der akuten EGFR-Follikulitis sollen potente Steroide der Klasse III angewendet werden. Ideal ist die Kombination mit antiseptischen Substanzen, um einer sekundären Superinfektion, oft mit Staphylokokken, vorzubeugen. Die Behandlung sollte spätestens nach zehn Tagen durch langsames Ausschleichen (Anwendung jeden 2. Tag, dann jeden 3. Tag) des Steroids abgesetzt werden. Alternativ kommen auch Calcineurininhibitoren (Tacrolimus, Pimecrolimus) bei langfristiger Anwendung in Betracht.

Bei Entzündungszeichen im Bereich des Nagelfalzes sollte umgehend ein hochpotentes Steroid der Klasse IV zum Einsatz kommen. Gute Erfahrungen wurden auch mit Kombinationspräparaten (Steroid und ein Antiseptikum) gemacht. Unterstützend können antiseptische Fussbäder, Silbernitratstift oder Taping helfen. In ausgeprägten Fällen kann auch ein vaskulärer Laser versucht werden.

3. Systemische Antibiotika

Bei schwerem Verlauf ist eine systemische Therapie mit Antibiotika indiziert. Vor allem die antibiotische Therapie mit Tetracyclin, Doxycyclin oder Minocyclin hat sich empirisch bewährt (40, 41). Derzeit gibt es nur wenige Studien zum Einsatz von systemischen Medikamenten. Bislang liegt eine randomisierte Studie vor, welche für den frühzeitigen Einsatz einer Antibiotikatherapie mit Minocyclin (100 mg/Tag in den ersten 8 Wochen einer EGFR-Hemmer-Therapie) spricht. In dieser placebokontrollierten Studie konnte eine positive Beeinflussung des Schweregrades aknei-

former Hautreaktionen insbesondere während des ersten Behandlungsmonats nachgewiesen werden, ohne dass die Wirksamkeit des EGFR-Hemmers herabgesetzt wurde (42). Es bleibt dennoch weiterhin offen, inwiefern die systemische Therapie die onkologische Wirksamkeit beeinflusst, die bekanntlich mit der Intensität der Hautnebenwirkung korreliert. Daher empfehlen wir, die Indikation zur systemischen Therapie streng zu stellen und der topischen Therapie stets den Vorzug zu geben.

Zusammenfassung und Ausblick

Die beobachteten Nebenwirkungen unter der Therapie von EGFR-Inhibitoren sind ein neues, spezifisches, dermatologisches Krankheitsbild. Klinisch ähnelt die akute EGFR-Follikulitis einer Mischung aus Akne, Rosazea, perioraler Dermatitis und idiosynkratischer Arzneimittelreaktion. Die Therapiemöglichkeiten sind bis anhin rein symptomatischer Natur, sollen aber dazu beitragen, die Nebenwirkungen zu kontrollieren und damit die onkologisch indizierte EGFR-Blocker-Therapie ohne Unterbruch durchführen zu können. Die akneiformen Hautveränderungen motivieren zur Fortsetzung der Therapie mit EGFR-Inhibitoren, da sie mit einem guten Ansprechen des Tumors auf die Therapie korrelieren. Durch die Erforschung der zugrunde liegenden Mechanismen hoffen wir, nicht nur spezifische Behandlungsmöglichkeiten zu ermitteln, sondern gleichzeitig neue Erkenntnisse in der Pathogenese entzündlicher neutrophiler Hauterkrankungen zu erlangen. ◆

Korrespondenzadressen:

Dr. med. Susanne Haug, Oberärztin
Dr. med. Mark Anliker, Leitender Arzt
Abt. Dermatologie/Allergologie
Kantonsspital St. Gallen
Haus 51
9007 St. Gallen
Tel. 071-494 19 99
Fax 071-494 63 37
E-Mail: susanne.haug@kssg.ch,
mark.anliker@kssg.ch

Dr. med. Dieter Köberle
Onkologische Klinik
Kantonsspital St. Gallen
9007 St. Gallen
E-Mail: dieter.koerberle@kssg.ch

Potenzielle Interessenkonflikte: keine

Literatur:

1. Roberts P, Der C.: Targeting the Raf-MEK-ERK mitogen-activated protein kinase cascade for the treatment of cancer. *Oncogene* 2007; 26: 3291–3310.
2. Ciardiello F, Tortora G.: Anti-epidermal growth factor receptor drugs in cancer therapy. *Expert Opin Investig Drugs* 2002; 11: 775–768.

3. Brunn P.A. Jr., Franklin W.: Epidermal growth factor receptor expression, signal pathway and inhibitors in non small cell lung cancer. *Semin Oncol* 2002; 29: 38–44.
4. Perez-Soler R.: HER1/EGFR targeting: refining the strategy. *Oncologist* 2004; 9: 58–67.
5. Cunnigham D. et al.: Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 337–345.
6. Saltz L.B. et al.: Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1201–1208.
7. Soulieeres D. et al.: Multicenter phase II study of erlotinib, an oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with recurrent or metastatic squamous cell cancer of the head and neck. *J Clin Oncol* 2004; 22: 77–85.
8. Rougier P. et al.: Cetuximab+Folfliri as first-line treatment for metastatic colorectal CA. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 22: 248, Abstract 3513.
9. Rosell R. et al.: Randomized phase II study of cetuximab in combination with cisplatin (C) and vinorelbine (V) vs. CV alone in the first-line treatment of patients (pts) with epidermal growth factor receptor (EGFR)-expressing advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 22: Abstract 7012.
10. Baselga J.: Why the epidermal growth factor receptor? The rationale for cancer therapy. *Oncologist* 2002; 7 (Suppl 4): 2–8.
11. Yano S. et al.: Distribution and function of EGFR in human tissue and the effect of EGFR tyrosine kinase inhibition. *Anticancer Rex* 2005; 25: 3659–3650.
12. Beselga J. et al.: Phase I safety, pharmacokinetic, and pharmacodynamic trial of ZD 1859, a selective oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with five selected solid tumor types. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4292–4302.
13. Van Doorn R. et al.: Follicular and epidermal alterations in patients treated with ZD 1859 (Iressa), an inhibitor of the epidermal growth factor receptor. *Br J Dermatol* 2002; 147: 598–601.
14. Busam K.J. et al.: Cutaneous side-effects in cancer patients treated with the anti-epidermal growth factor receptor antibody C225. *Br J Dermatol* 2001; 144: 1169–1176.
15. Herbst R.S.: Review of epidermal growth factor receptor biology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59: 21–26.
16. Susman E.: Rash correlates with tumour response after cetuximab. *Lancet Oncol* 2004; 5: 647.
17. Mendelsohn J.: Epidermal growth factor receptor as a target for therapy with antireceptor monoclonal antibodies. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1992; 15: 125–131.
18. Lübke J. et al.: Kutane Nebenwirkungen der Therapie mit EGFR-Inhibitoren. *Klinische Einteilung und Behandlung. Dermologica Helvetica* 2007; 8: 1–7.
19. Tonini G. et al.: Ocular toxicity related to Cetuximab monotherapy in an advanced colorectal cancer patient. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 606–607.
20. Ulusakary A. et al.: Blepharitis induced by epidermal growth factor-targeting therapy. *Am J Clin Oncol* 2006; 29: 551.
21. Herbst R.S. et al.: Dermatologic side effects associated with gefitinib therapy: clinical experience and management. *Clin Lung Cancer* 2003; 4: 366–369.
22. Jacot W. et al.: Acneiform eruption induced by epidermal growth factor receptor inhibitors in patients with solid tumours. *Br J Dermatol* 2004; 151: 258–241.

23. Busam K.J. et al.: Cutaneous side effects in cancer patients treated with the antiepidermal growth factor receptor antibody C225. *Br J Dermatol* 144: 1169–1176.
24. Van Doorn R. et al.: Follicular and epidermal alterations in patients treated with ZD 1839 (Iressa), an inhibitor of the epidermal growth factor receptor. *Br J Dermatol* 2002; 147: 598–601.
25. Baselga J. et al.: Phase I safety, pharmacokinetic, and pharmacodynamic trial of ZD 1839, a selective oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with five selected solid tumor types. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4292–4502.
26. Lee M.W. et al.: Cutaneous side effects in non-small cell lung cancer patients treated with Iressa (ZD1839), an inhibitor of epidermal growth factor. *Acta Derm Venereol* 2004; 84: 23–26.
27. Rowinsky E.K. et al.: Safety, pharmacokinetics, and activity of ABX-EGF, a fully human anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody in patients with metastatic renal cell cancer. *J Clin Oncol* 2004; 2: 5005–5015.
28. Crombet I. et al.: Use of the humanized anti epidermal growth factor receptor monoclonal antibody h-R3 in combination with radiotherapy in the treatment of locally advanced head and neck cancer patients. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1646–1654.
29. Agero A.L. et al.: Dermatologic side effects associated with the epidermal growth factor receptor inhibitors. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 657–670.
30. Cohenuram M., Saif M.W.: Panitumumab the first fully human monoclonal antibody: from the bench to the clinic. *Anticancer Drugs* 2007; 18: 7–15.
31. Tschärner G.G. et al.: Grover's disease induced by cetuximab. *Dermatology* 2006; 213: 37–39.
32. Gutzmer R. et al.: Kutane Nebenwirkungen einer EGF-Rezeptor-Blockade und deren Management. *Hautarzt* 2006; 6: 509–513.
33. Shah N.T. et al.: Practical management of patients with non-small-cell lung cancer treated with gefitinib. *J Clin Oncol* 2005; 23: 163–174.
34. Shimizu M. et al.: Effects of acyclic retinoid on growth, cell cycle control, epidermal growth factor receptor signaling and gene expression in human squamous cell carcinoma cells. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 1130–1140.
35. Mascia F.: Blockade of the EGF receptor induces a deranged chemokine expression in keratinocytes leading to enhanced skin inflammation. *Am J Pathol* 2005; 163: 503–512.
36. Pastore S. et al.: ERK 1/2 regulates epidermal chemokine expression and skin inflammation. *J Immunol* 2005; 174: 5047–5056.
37. Lacouture M.: Mechanisms of cutaneous toxicities to EGFR inhibitors. *Nat Rev Cancer* 2006; 6: 805–812.
38. Lych T.J. Jr. et al.: Epidermal growth factor receptor inhibitor-associated cutaneous toxicities: an evolving paradigm in clinical management. *Oncologist* 2007; 12: 610–621.
39. Segart S. et al.: The management of skin reactions in cancer patients receiving epidermal growth factor receptor targeted therapies. *J Dtsch Dermatol Ges* 2005; 5: 599–607.
40. Micantonio T. et al.: Efficacy of treatment with tetracyclines to prevent acneiform eruptions secondary to cetuximab therapy. *Arch Derm* 2005; 141: 1173–1174.
41. Perez-Soler R. et al.: HER1/EGFR inhibitor-associated rash: future directions for management and investigation outcomes from the HER1/EGFR inhibitor rash management forum. *Oncologist* 2005; 10: 345–356.
42. Scope A. et al.: Randomized Double-Blind trial of Prophylactic Oral Minocycline and Topical Tazarotene for Cetuximab-Associated Acne-like Eruption. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5390–5396.