

Aus der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Campus Virchow-Klinikum  
der Medizinischen Fakultät der Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Prospektive Erfassung von  
Hautnebenwirkungen und deren Einfluß  
auf die Lebensqualität bei Patientinnen  
mit gynäkologischen Malignomen und  
systemischer Chemotherapie**

Zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité -  
Universitätsmedizin Berlin

von Mark Hackbarth

aus Varel

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. med. J. Sehouli  
2. Priv.-Doz. Dr. med. H. Oettle  
3. Prof. Dr. med. W. Friedmann

Datum der Promotion: 27. 11. 2006

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: plantare PPE Grad III einer 59jährigen unter PEG-liposomalem Doxorubicin im 5. Zyklus, 25 mg/m <sup>2</sup> , 2wöchentlich .....	12
Abbildung 2: palmare Onycholyse Grad II, 65jährige Patientin im 9. Zyklus unter Paclitaxel, 35 mg/m <sup>2</sup> , 4wöchentlich .....	13
Abbildung 3: Alter der Patientinnen zum Zeitpunkt der Erhebung .....	23
Abbildung 4: Verhältnis von Primärtumor zu Rezidiv nach Lokalisation .....	25
Abbildung 5: Therapieansätze nach Tumorlokalisierung.....	26
Abbildung 6: Boxplot zum Alter der Patientinnen mit PPE .....	40
Abbildung 7: Verteilung der Chemotherapeutika bei PPE.....	40
Abbildung 8: Boxplot zum Alter der Patientinnen mit Nageltoxizitäten.....	43
Abbildung 9: Verteilung der Chemotherapeutika bei Nageltoxizitäten .....	44
Abbildung 10: Boxplot zum Alter der Patientinnen mit Alopezie .....	46
Abbildung 11: Verteilung der Chemotherapien bei Alopezie.....	46
Abbildung 12: Boxplot Altersunterschied Gruppe mit PPE versus Gruppe ohne PPE.....	47
Abbildung 13: Boxplot Altersunterschied Gruppe mit Nageltoxizität versus Gruppe ohne.....	49
Abbildung 14: Boxplot Altersunterschied Gruppe mit Alopezie versus Gruppe ohne Alopezie..	51
Abbildung 15: Antworthäufigkeit Frage 1 und 2 im Gesamtkollektiv mit Haut-, Nagel- oder Haartoxizitäten .....	55
Abbildung 16: Antworthäufigkeit Frage 1 und 2 bei Patientinnen mit PPE.....	57
Abbildung 17: Antworthäufigkeit Frage 1 und 2 bei Patientinnen mit Nageltoxizität .....	59
Abbildung 18: Antworthäufigkeit Frage 1 und 2 bei Patientinnen mit Alopezie .....	60

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikation der PPE nach NCI CTC v2.0 .....	12
Tabelle 2: Klassifikationen der Nagelveränderungen nach der NCI CTC v2.0 .....	13
Tabelle 3: Verschiedene Klassifikationen der Alopezie.....	14
Tabelle 4: Charakterisierung des Gesamtkollektivs .....	22
Tabelle 5: Verteilung des Stagings beim Mammakarzinom, n=39 .....	24
Tabelle 6: Verteilung des Stagings beim Ovarialkarzinom, n=32.....	24
Tabelle 7: Verteilung des Stagings beim Zervixkarzinom, n=12 .....	24
Tabelle 8: Verteilung des Stagings beim Endometriumkarzinom, n=5.....	24
Tabelle 9: Charakteristiken der Patientinnen mit Zweitmalignom .....	26
Tabelle 10: Anzahl der Patientinnen mit bekannten Hauterkrankungen, n=10 .....	28
Tabelle 11: Prävalenzen der nicht-hämatologischen Toxizitäten insgesamt.....	30
Tabelle 12: Verteilung der applizierten Chemotherapeutika .....	31
Tabelle 13: Prävalenzen bei den Taxanen.....	32
Tabelle 14: Prävalenzen bei Paclitaxel und Docetaxel in Mono- und Kombinationstherapien...	33
Tabelle 15: Prävalenzen bei den Anthrazyklinen .....	34
Tabelle 16: Prävalenzen bei PEG-liposomalem Doxorubicin.....	35
Tabelle 17: Prävalenzen bei Topotecan.....	36
Tabelle 18: Prävalenzen bei sonstigen Chemotherapeutika .....	37
Tabelle 19: Prävalenzen nach Malignomen .....	38
Tabelle 20: Kombinationstafel der Nebenwirkungen.....	39
Tabelle 21: Malignomverteilung in der Gruppe mit PPE versus Gruppe ohne PPE.....	48
Tabelle 22: Therapieansätze in der Gruppe mit PPE versus Gruppe ohne PPE .....	48
Tabelle 23: Malignomverteilung in der Gruppe mit Nageltoxizitäten versus Gruppe ohne Nageltoxizitäten.....	50
Tabelle 24: Therapieansätze in der Gruppe mit Nageltoxizitäten versus Gruppe ohne Nageltoxizitäten.....	50

Tabelle 25: Malignomverteilung in der Gruppe mit Alopezie versus Gruppe ohne Alopezie .....	52
Tabelle 26: Therapieansätze in der Gruppe mit Alopezie versus Gruppe ohne Alopezie .....	52
Tabelle 27: Frage 3: einschränkende Nebenwirkungen im Gesamtkollektiv.....	53
Tabelle 28: Frage 3: einschränkende Nebenwirkungen bei Patientinnen mit Haut-, Nagel- oder Haartoxizitäten .....	54
Tabelle 29: Antworten auf Frage 1 und 2 im gesamten Toxizitätskollektiv, $r_s=0,72$ , $p<0,01$ .....	55
Tabelle 30: Vierfeldertafel der Antworten auf Frage 1 und 2 im gesamten Kollektiv mit Haut-, Nagel- oder Haartoxizitäten.....	55
Tabelle 31: Frage 3: einschränkende Nebenwirkungen bei Patientinnen mit PPE .....	56
Tabelle 32: Antworten auf Frage 1 und 2 bei Patientinnen mit PPE, $r_s=0,88$ , $p<0,01$ .....	56
Tabelle 33: Vierfeldertafel zu Antworten auf Frage 1 bei PPE Grad 3 .....	57
Tabelle 34: Frage 3: einschränkende Nebenwirkungen bei Patientinnen mit Nageltoxizitäten..	58
Tabelle 35: Antworten auf Frage 1 und 2 bei Patientinnen mit Nageltoxizitäten, $r_s=0,69$ , $p<0,01$ .....	58
Tabelle 36: Frage 3: einschränkende Nebenwirkungen bei Patientinnen mit PPE .....	59
Tabelle 37: Antworten auf Frage 1 und 2 bei Patientinnen mit Alopezie, $r_s=0,55$ , $p<0,01$ .....	60
Tabelle 38: Frage 3: einschränkende Nebenwirkungen im Wortlaut bei Patientinnen ohne Toxizitäten an Haut, Nägel oder Haaren .....	61
Tabelle 39: Literaturübersicht zur PPE-Prävalenz .....	70
Tabelle 40: Literaturübersicht zur Prävalenz von Nagelveränderungen .....	71
Tabelle 41: Literaturübersicht der Alopezieprävalenz .....	72

<b>Einleitung .....</b>	<b>9</b>
<b>1 Problemabgrenzung und Arbeitsgrundlagen .....</b>	<b>10</b>
1.1 Verschiedene Formen von Nebenwirkungen einer Chemotherapie an der Haut, den Nägeln und den Haaren .....	11
1.1.1 Palmo-plantare Erythrodyssäthese (PPE) .....	11
1.1.2 Nagelveränderungen .....	13
1.1.3 Alopezie .....	14
1.1.4 Sonstige Nebenwirkungen an der Haut .....	14
1.2 Lebensqualität im Rahmen einer Chemotherapie .....	14
<b>2 Methodik.....</b>	<b>15</b>
2.1 Studienkonzept.....	15
2.1.1 Ziele der Studie .....	15
2.2 Arbeitsgrundlagen .....	15
2.2.1 Dokumentationsbogen.....	16
2.2.2 Lebensqualität .....	16
2.3 Erstellung des Anamnesebogens.....	16
2.3.1 Aufbau .....	16
2.3.2 Fragen zur Lebensqualität.....	18
2.4 Patientenauswahl .....	18
2.5 Erhebung der Daten .....	19
2.5.1 Ort der Datenerhebung.....	19
2.5.2 Hauttoxizitäten.....	19
2.5.3 Lebensqualität .....	19
2.5.4 Klinische Parameter .....	20
2.5.5 Telefonische Nachbefragung aller Patientinnen.....	20
2.6 Auswertung der Daten.....	21

<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>22</b>
3.1	Charakterisierung des Gesamtkollektivs	22
3.1.1	Altersverteilung	23
3.1.2	Diagnosen im Gesamtkollektiv	23
3.1.3	Primärtumor oder Rezidiv, Zweitmalignome	25
3.1.4	Art der Therapie: neoadjuvant, adjuvant, palliativ	26
3.1.5	Art der Operation	27
3.1.5.1	Mammakarzinom: Brusterhaltende vs. nicht-brusterhaltende Operation	27
3.1.5.2	Ovarialkarzinom: Primär- versus Rezidiv-Operation	27
3.2	Patientinnen mit bekannten Hauterkrankungen oder vorherigen Toxizitäten	27
3.3	Prävalenzen der nicht-hämatologischen Toxizitäten	30
3.3.1	Prävalenzen bei den verschiedenen Chemotherapien	31
3.3.1.1	Prävalenzen in der Stoffklasse der Taxane	32
3.3.1.2	Prävalenzen in der Stoffklasse der Anthrazykline	34
3.3.1.3	Prävalenzen bei PEG-liposomalem Doxorubicin	35
3.3.1.4	Prävalenzen bei Topotecan	36
3.3.1.5	Prävalenzen bei sonstigen Chemotherapeutika	37
3.3.2	Prävalenzen bei unterschiedlichen Malignomen	38
3.4	Subgruppenanalyse: Patientinnen mit Toxizitäten an Haut, Nägeln und Haaren	39
3.4.1	Patientinnen mit Kombinationen von nicht-hämatologischen Toxizitäten	39
3.4.2	Patientinnen mit Hauttoxizitäten	39
3.4.3	Patientinnen mit Nageltoxizitäten	43
3.4.4	Patientinnen mit Haartoxizitäten	45
3.5	Vergleich: Patientinnen mit Toxizitäten gegen Patientinnen ohne Toxizitäten	47
3.5.1	Gruppe Hauttoxizitäten im Vergleich mit der Gruppe ohne Hauttoxizitäten	47
3.5.2	Gruppe Nageltoxizitäten im Vergleich mit der Gruppe ohne Nageltoxizitäten	49
3.5.3	Gruppe Haartoxizitäten im Vergleich mit der Gruppe ohne Haartoxizitäten	51
3.6	Einschränkung der Lebensqualität	53
3.6.1	Gesamtkollektiv	53
3.6.2	Patientinnen mit Haut-, Nagel- oder Haartoxizitäten	54
3.6.2.1	Insgesamt	54
3.6.2.2	Patientinnen mit PPE	56
3.6.2.3	Patientinnen mit Nageltoxizitäten	57
3.6.2.4	Bei Patientinnen mit Alopezie	59
3.6.3	Kollektiv ohne Toxizitäten an Haut, Nägeln oder Haaren	61

<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>62</b>
4.1	Gesamtdiskussion der Ergebnisse und Literaturübersicht .....	62
4.1.1	Gesamtkollektiv .....	64
4.1.2	Patientinnen mit bekannten Hauterkrankungen oder vorherigen Toxizitäten .....	65
4.1.3	Prävalenzen der Toxizitäten .....	65
4.1.3.1	Toxizitäten insgesamt.....	69
4.1.3.2	Toxizitäten bei verschiedenen Chemotherapien .....	73
4.1.4	Einschränkung der Lebensqualität .....	75
4.1.4.1	Lebensqualität im Gesamtkollektiv.....	77
4.1.4.2	Lebensqualität im Kollektiv mit PPE.....	78
4.1.4.3	Lebensqualität im Kollektiv mit Nagelveränderungen .....	78
4.1.4.4	Lebensqualität im Kollektiv mit Alopezie .....	78
4.1.4.5	Kollektiv ohne oben genannte Hautnebenwirkungen.....	79
4.1.5	Beurteilung der Repräsentativität und Übertragbarkeit der Ergebnisse .....	80
4.2	Kritische Analyse der Untersuchungstechnik .....	80
4.2.1	Körperliche Inspektion .....	80
4.2.2	Interview .....	81
4.3	Ausblicke und klinische Schlußfolgerungen aus der Untersuchung.....	82
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>84</b>
<b>6</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>87</b>
6.1	Literaturverzeichnis .....	87
6.2	Verwendeter Anamnese- und Interviewbogen .....	95
6.3	Lebenslauf.....	97
6.4	Danksagung .....	98
6.5	Eidesstattliche Erklärung .....	99



## Einleitung

Chemotherapien gehören wie die operativen Interventionen und die Strahlentherapie zu den wesentlichen Säulen in der Onkologie.

Auf Basis internationaler Studien konnte in den letzten Jahren das Indikationsspektrum für Chemotherapien sowohl für die adjuvante als auch für die palliative Situation erheblich erweitert werden.

In der Behandlung von gynäkologischen Malignomen haben die Nebenwirkungen an der Haut, den Nägeln und den Haaren in den letzten Jahren eine zunehmende Bedeutung bekommen.

Über das Spektrum der verschiedenen Hautnebenwirkungen bei systemischen Chemotherapien gibt es jedoch bis zum heutigen Tage nur wenige Beschreibungen im Allgemeinen, die meist auf Kasuistiken basieren [1-11]. Ein möglicher Einfluß auf die Lebensqualität wurde nicht systematisch untersucht. Die genaue Inzidenz der einzelnen Toxizitäten ist nicht beschrieben, da meist die Analysen retrospektiv erfolgten und in der Regel auf eine Substanz fokussiert blieben.

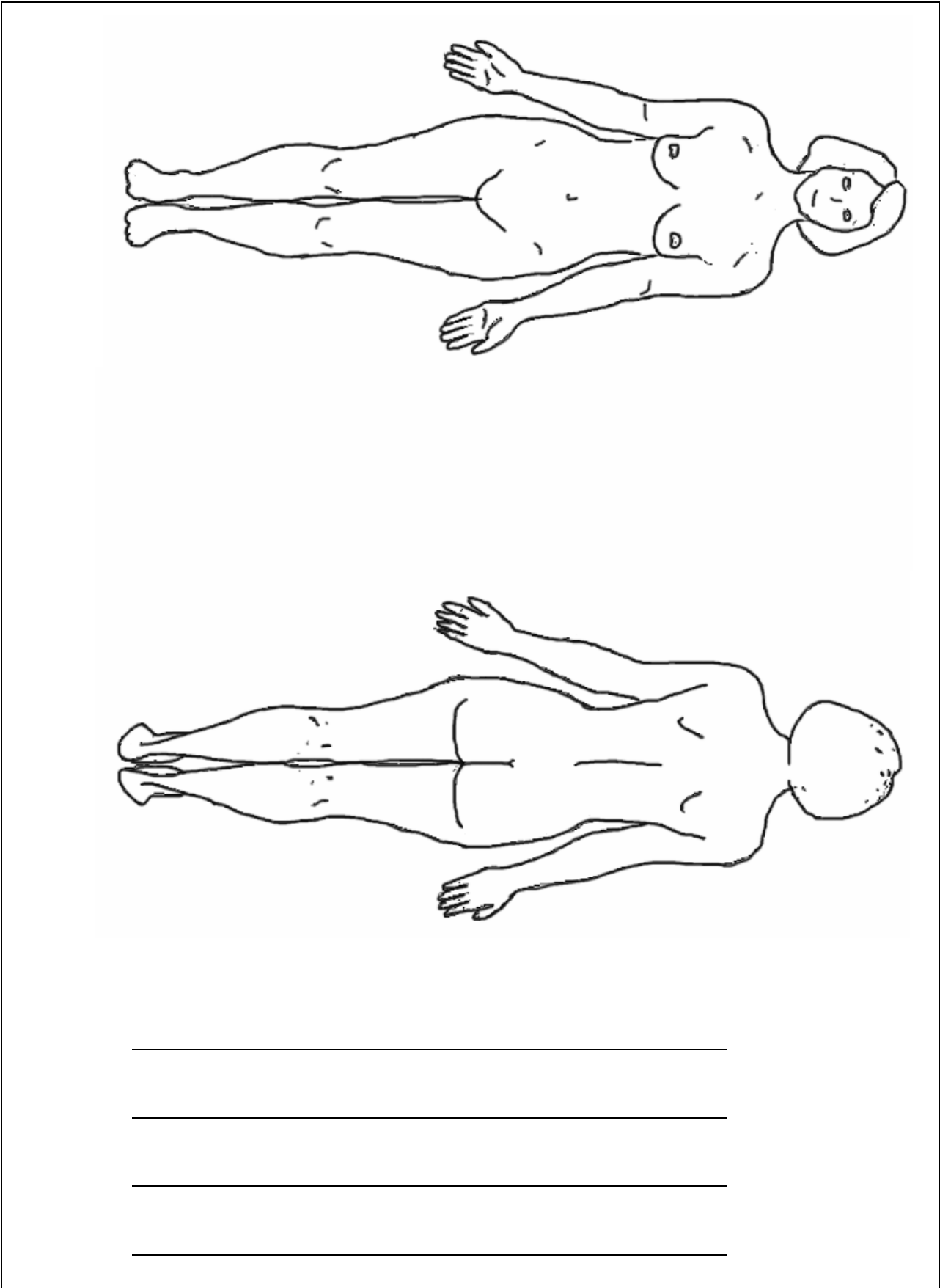
Daher wurde diese prospektive Studie an einem Kollektiv von 91 Patientinnen mit gynäkologischen Malignomen durchgeführt. In einem Zeitraum von genau sechs Monaten wurden alle Haut-, Nägel- und Haarveränderungen bei unterschiedlichsten Chemotherapie-Regimen erfaßt. Gleichzeitig wurde prospektiv der Einfluß auf die Lebensqualität der Patientinnen erhoben.

## 6.2 Verwendeter Anamnese- und Interviewbogen

- Vorderseite:

Anamnesebogen Studie "Haut und Nägel"					
Name, Geb.Datum, Aufn-Nr. (Aufkleber)					
Diagnose	_____		OP (Maßnahme/Zeit)	_____	
Staging, Grading	_____		Körperoberfläche (m <sup>2</sup> )	_____	
Chemotherapie	_____		n(Zyklen)	_____	
Infusionszeit	_____		Dosierung	_____	
Fieber (vor/nach Chemo)	_____				
Co-Medikation	_____				
sonst. Erkrankungen	_____				
BB:	Hb	Thromb.	Leukoz.	Kreatinin	
	Protein (Albumin)		CA-125		
<b>dermatologisch</b>					
vorherige Haut-NW	_____				
Hyperhidrosis	palmar bei Infusion		plantar	axillär	
Atopiezeichen	Handekzem		Fußekzem	Xerodermie	
	Lichenifikation		Lokalisation	_____	
Allergien	Typ I		Typ IV	Paß	
sonstige Hauterkrankungen	_____				
Juckreiz	1	2	3	4	5
Dysästhesien	palmar	plantar			
Onycholysen	_____				
subunguale Hämorrhagien	_____				
Alopezie Grad	_____				
PPE-Score	_____				
sonstiges	_____				
Wie stark fühlen Sie sich persönlich durch die Hauterscheinungen belastet / eingeschränkt?					
(gar nicht)	1	2	3	4	5 (sehr stark)
Wie stark sind Sie bei Ihrer Arbeit im Beruf / im Haushalt durch o.g. eingeschränkt?					
	1	2	3	4	5
Welche NW beeinträchtigt Ihr persönliches Wohlbefinden am stärksten?					

- Rückseite:



### **6.3 Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.

## **6.4 Danksagung**

Ich danke ganz besonders Priv.-Doz. Dr. med. J. Sehouli für die stets hervorragende und motivierte Betreuung meiner Arbeit. Darüberhinaus möchte ich mich bei ihm für alles fachliche und auch nicht-fachliche, das er mir über den Rahmen der Dissertation hinaus beigebracht hat, bedanken.

Desweiteren danke ich Prof. Dr. med. N. Haas, daß er mein Interesse für dieses Thema geweckt hat und für die dermatologische Betreuung dieser Arbeit.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mich allzeit unterstützt und motiviert haben und mir somit diese Arbeit erst ermöglicht haben.

## **6.5 Eidesstattliche Erklärung**

„Ich, Mark Hackbarth, erkläre, daß ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: Prospektive Erfassung von Hautnebenwirkungen und deren Einfluß auf die Lebensqualität bei Patientinnen mit gynäkologischen Malignomen und systemischer Chemotherapie selbst verfaßt und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfaßt und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift

27.11.2006

Mark Hackbarth