

## 4 Diskussion

### 4.1 Gesamtdiskussion der Ergebnisse und Literaturübersicht

Für die Diskussion der Ergebnisse dieser Studie wurden die bisher publizierten Untersuchungen des Medline-Datenbestandes von 1966 bis 2005 unter den Stichwörtern „chemotherapy, skin, adverse effects, quality of life, ppe, nail changes, chemically induced, alopecia“ und „gynecologic malignoma“ gesichtet und alle relevanten Artikel für die Bearbeitung der vorliegenden Arbeit herangezogen. Außerdem wurden in den Literaturverzeichnissen dieser Artikel wiederum relevante Arbeiten einbezogen.

Bislang konnte keine prospektive Studie zu Hautnebenwirkungen bei Chemotherapien an einem Patientinnenkollektiv vergleichbarer Größe mit Einschluß sämtlicher gynäkologischer Malignome und unterschiedlichster Chemotherapieregime aus dem klinischen Alltag heraus identifiziert werden.

Es gibt lediglich einerseits Studien zu Nebenwirkungsprofilen einzelner Chemotherapeutika [26-30], zum Teil auch direkt über dermatologische Toxizitäten dieser Substanzen [31-33] und deren Prävalenzen. Andererseits existieren Fallbeschreibungen von einzelnen Toxizitäten [1, 2, 4, 6, 34-39].

Die verschiedenen Angaben zu den Prävalenzen schwanken jedoch beträchtlich von Studie zu Studie. Dies liegt zum einen sicherlich an den unterschiedlichen Kriterien, die zur Erfassung und Dokumentation herangezogen wurden. Auch sind die Patientengruppen sehr verschieden. Die Substanz Caelyx<sup>®</sup> z.B. wird sowohl in der Kaposi-Sarkom-Therapie verwendet, als auch bei Patientinnen mit Mammakarzinomen oder Ovarialkarzinomen und bei Patienten mit Bronchialkarzinom. Die Gruppen der behandelten Individuen sind somit sehr unterschiedlich.

Einen weiteren Grund könnte oftmals das Studiendesign darstellen. Viele der hier zitierten Studien sind retrospektiv konzipiert. Retrospektive Prävalenzstudien haben jedoch die Tendenz in unterschiedlich hohem Maße falsch niedrige Prävalenzen zu ermitteln.

Des Weiteren sind die Patientenkollektive vieler Studien sehr klein, viele der identifizierten Arbeiten haben Fallzahlen unter zehn Patienten [4, 7, 31, 34-37, 40-43].

Besonders zu honorieren sind einige der Arbeiten zur Klassifizierung und Pathophysiologie der Toxizitäten an der Haut. Im besonderen sind dies die oft zitierten Arbeiten von Fitzpatrick [21], DeSpain [23] und Susser [22]. Zu erwähnen sei auch noch die erste Beschreibung von Zuehlke [44] einer palmo-plantaren Erythrodyästhesie unter einer Therapie mit Mitotane.

Vielversprechend für die Behandlung und das Verständnis der Pathophysiologie der PPE und zugleich die einzigen Arbeiten auf diesem Gebiet stammen aus dem Jahre 2005 von Lademann, Jacobi und Schmook et al. [45-47]. Mittels Massenspektrometrie gelang es dieser Gruppe PEG-liposomales Doxorubicin in zeitlichem Zusammenhang kurz nach der i. v. Gabe im Rahmen einer Chemotherapie durch Schweißdrüsen ausgeschieden auf der Hautoberfläche nachzuweisen.

Die Lebensqualität bei Patienten mit dermatologischen Toxizitäten unter einer Chemotherapie wurde bislang kaum gemessen. Die meisten Schriften beschäftigen sich mit der Lebensqualität im Ganzen im Rahmen einer Chemotherapie, wie z. B. Thigpen im Jahre 2005 [48] oder Fraser 1993 [49] im Vergleich von Epirubicin und CMF. Zumeist wurde der Einfluß von z. B. Übelkeit, Erbrechen, Inappetenz, Schwäche oder Alopezie auf die Lebensqualität gemessen [50-54]. Die meisten anderen Arbeiten auf diesem Gebiet versuchen den Einfluß einer speziellen Substanz auf die Lebensqualität zu messen, z. B. bei den Taxanen [55] oder PEG-liposomalem Doxorubicin [48, 54].

Im Gegensatz dazu gibt es zur Messung der Lebensqualität bei Hauterkrankungen anderer Genese gibt etliche Studien [56-58] und sogar Instrumente wie z.B. den sog. Hairdex [59] oder das Deutsche Instrument zur Erfassung der Lebensqualität bei Hauterkrankungen (DIELH) [60].

Somit war es bislang nur bedingt möglich Prävalenzen bestimmter Toxizitäten von unterschiedlichen Substanzen im klinischen Alltag zu vergleichen. Eine wissenschaftliche Einschätzung der Wirkung genau dieser Erscheinungen in einem Kollektiv mit verschiedenen Chemotherapieregimen auf die Lebensqualität fehlt.

Um diese Informationslücke zu schließen und eine bessere Ausbildung der Gynäko-Onkologen zu unterstützen, wurde diese prospektive Studie mit einer einheitlichen, systematischen Erfassung der Toxizitäten und deren Einfluß auf die Lebensqualität geplant und durchgeführt.

#### **4.1.1 Gesamtkollektiv**

Da nahezu ohne Ausschlußkriterien sämtliche Patientinnen innerhalb eines halben Jahres untersucht wurden, kann von einem klinisch repräsentativen Kollektiv ausgegangen werden, auch die Altersverteilung paßt zu den Daten aus anderen Studien. Wichtig war uns prospektiv den alltäglichen Normalbefund in einer Studie zu dokumentieren.

Die vergleichsweise hohe Fallzahl von 91 Patientinnen erlaubt repräsentative Aussagen.

Der hohe Anteil an Patientinnen mit Mammakarzinomen erklärt sich durch die Epidemiologie dieser Tumoren. Da das Virchow-Klinikum ein Zentrum mit Spezialisierung auf Behandlung von Ovarialkarzinomen ist, ist der Stellenplatz der zweitgrößten Gruppe mit diesen Tumoren (35,2%) leicht nachzuvollziehen.

Ebenfalls in diesem Kontext ist die hohe Rate an Patientinnen in der Rezidivsituation von 45,1% zu verstehen. In einer Praxis oder kleineren Häusern würde dieser Anteil vermutlich geringer ausfallen. Je größer jedoch das Zentrum, um so höher ist zumeist auch die Rate an Patientinnen mit Second-, Third- oder gar Fourth-line Therapie. Des Weiteren ist nicht auszuschließen, daß einige Patientinnen überlappende Toxizitäten durch Vortherapien ausgebildet haben.

#### **4.1.2 Patientinnen mit bekannten Hauterkrankungen oder vorherigen Toxizitäten**

Der Anteil an bekannten Hauterkrankungen scheint in dem untersuchten Kollektiv mit 10,9% nicht überraschend hoch zu sein. In der Literatur existieren keine übereinstimmenden Angaben zur kumulierten Inzidenz für Erkrankungen der Haut an sonst gesunden Kollektiven. Vielmehr unterliegen die Werte stärksten Schwankungen je nach Autor und insbesondere Erscheinungsjahr. Allein für die atopische Dermatitis wird eine Prävalenz von 10% bis zu 20% angegeben [61]. Vor diesem Hintergrund erscheint es uns irrelevant an dieser Stelle Zahlen zu zitieren, vielmehr diene die Dokumentation bekannter Hauterkrankungen zur besseren Unterscheidung von neu aufgetretenen Toxizitäten.

#### **4.1.3 Prävalenzen der Toxizitäten**

Bei den von uns dokumentierten Erscheinungen an der Haut ist nach aktueller Literatur davon auszugehen, daß sie in direkter Kausalität zu der Gabe von Chemotherapeutika stehen [3, 4, 6, 21, 62]. In einzelnen Fällen mag es schwierig sein, die verursachende Substanz zu identifizieren: Möglich ist eine Überlappung der Toxizitäten bei Vortherapie. So ist z.B. eine Platinresistenz bei Karzinomen der Ovarien bekannt. In diesem Fall erfolgt direkt im Anschluß an eine Kombinationstherapie aus Paclitaxel und Carboplatin eine Therapie mit Topotecan.

Die Ätiologie ist jedoch bis zum heutigen Zeitpunkt bei keiner der Erscheinungen vollständig geklärt [3]. Wie oben schon erwähnt sind jedoch die Arbeiten um Lademann [45] vielversprechend was die Aufklärung der pathophysiologischen Mechanismen angeht.

## **PPE**

Die von uns unter palmo-plantare Erythrodysästhesie subsummierten Erscheinungen haben einige Autoren versucht abgrenzend voneinander zu klassifizieren:

So sehen Petersen und Thomsen [63] ein Erythem der Hand- und Fußflächen mit Schmerz als sog. akrales Erythem. Wenn es zu einer darauf folgenden Desquamation der betroffenen Stellen kommt, wird diese Effloreszenz von diesen jedoch als palmar-plantare Erythrodysästhesie (PPE) bezeichnet. Hiervon werden von o. g. Autoren auch die Intertrigo-ähnlichen Erscheinungen abgegrenzt, welche z.B. in den Axillen oder den Leistenbeugen auftreten können, morphologisch und funktionell einschränkend jedoch identisch mit der PPE sind.

Wir wollen uns jedoch den ausführlichsten und am häufigsten zitierten Artikeln [21-23], sowie den im klinischen Alltag gebräuchlichen Dokumentationsskalen [18] und den Gradeinteilungen der Produktmonographien [64, 65] der gebräuchlichsten Substanzen anschließen. Das bedeutet: Im folgenden werden sowohl das akrale Erythem als auch die Intertrigo-ähnlichen Erscheinungen zu der palmar-plantaren Erythrodysästhesie (PPE) – auch Hand-Fuß-Syndrom [24] genannt – gerechnet, ganz gleich in welcher Lokalisation die Erscheinung auftritt.

Diese Begrifflichkeit stammt aus dem Jahre 1974 und wurde von Zuehlke [44] geprägt im Zusammenhang mit einem Erythem der Handflächen und Fußsohlen unter einer Mitotane Therapie.

Vermutungen zur Pathogenese reichen über eine direkt zytotoxische Komponente mit Wirkung auf die Keratinozyten [21, 22] bis hin zu selbst limitierenden Graft-versus-Host-Reaktionen [23]. Lademann et al. [45, 47] konnten 2005 nachweisen, daß PEG-liposomales Doxorubicin wenige Stunden nach i. v. Gabe durch die Schweißdrüsen auf die Hautoberfläche gelangt. Eine Hypothese besagt, daß die Schädigung vielmehr sekundär, von oben, durch die Substanzen verursacht wird. Auf dem Annual Meeting 2005 der American Society of Clinical Oncology ASCO [66] präsentierten Lademann, Sehouli et al. [67] eine Studie zur Prävention der PPE mittels auf die Haut aufgetragener Antioxidantien.

Lopez et al. [68] haben bei – allerdings lediglich zwei - Patienten erfolgreich topisch Dimethylsulfoxid zur schnelleren Rückbildung einer PPE aufgetragen.

Zur Prophylaxe der Ausbildung einer PPE gibt es diverse Arbeiten über die systemische Gabe von Vitamin B<sub>6</sub> (Pyridoxin) und Dexamethason: Vail et al. [69] haben in einer Studie an 41 Hunden, die PEG-liposomales Doxorubicin erhielten, gezeigt, daß Pyridoxin systemisch das Auftreten einer PPE verzögern und abschwächen kann. Drake [70] konnte in einer prospektiven Studie an 23 Patientinnen mit gynäkologischen Malignomen unter Behandlung mit PEG-liposomalem Doxorubicin zeigen, daß prophylaktisch 8 mg Dexamethason per os das Auftreten einer PPE vermindert und deren Ausprägung ebenfalls abschwächt.

Salzberg und Herrmann [24] haben 2000 in einer Abhandlung über die PPE ebenfalls die Wirkung von Vitamin B<sub>6</sub> und Steroiden zur Prophylaxe des Auftretens einer palmo-plantaren Erythrodyästhesie diskutiert.

Molpus [71] beschreibt in einer retrospektiven Analyse an 20 Patientinnen einen geringen Effekt von lokaler Kühlung zur Verhinderung einer PPE, rät jedoch ebenfalls zu weiteren prospektiven Studien.

Laut Literaturdurchsicht sind Doxorubicin, Docetaxel und Fluorouracil die Chemotherapeutika, bei deren Anwendung es am häufigsten zu der Ausbildung einer PPE kommt [72].

Untersuchungen zum Applikationsintervall und der jeweiligen Dosierung von PEG-liposomalem Doxorubicin liegen u. a. von Charrois et al. [73] aus dem Jahre 2003 vor. Sie fanden bei einer Dosierung von 9 mg pro kg Körpergewicht und wöchentlicher Gabe eine sehr hohe Rate an PPE Ausprägungen an Mäusen. Bei einer Verdopplung des Applikationsintervalles auf zwei Wochen reduzierte sich die Prävalenz der PPE deutlich und bei einem vierwöchigen Applikationsintervall kam es zu keiner Ausprägung einer PPE mehr [73]. Ähnlich war das Bild bei einer Halbierung der Dosis auf 4,5 mg / kg bzw. Verdopplung auf 18 mg / kg. Bei der Halbierung der Dosis trat das Bild der PPE nicht auf.

In den letzten Jahren wurden diese Beobachtungen durch zahlreiche Dosisoptimierungsstudien bei verschiedenen Malignomen von u.a. Rose et al. [74], Lorusso et al. [75] bestätigt. Hamilton et al. konnten zeigen, daß eine Dosis von 60 mg / m<sup>2</sup> bei metastasiertem Brustkrebs mit einem Applikationsintervall von sechs Wochen keine ernsthaften Toxizitäten an der Haut produziert. Lyass et al. sahen in einer Dosisfindungsstudie um so mehr Hautnebenwirkungen, je kürzer das Applikationsintervall bei PEG-liposomalem Doxorubicin gewählt wurde [76]. Sehouli und Oskay-Özcelik [77] konnten schon 2004 zeigen, daß eine zweiwöchige Gabe von PEG-liposomalem Doxorubicin die Rate nicht nur an Hauttoxizitäten deutlich verringert.

### **Nagelveränderungen**

Wie bei den epidermalen Erscheinungen ist auch bei den Nägeln die Ätiologie dieser Veränderungen ungeklärt. Es gibt Vermutungen über eine hypoxische Schädigung der Nagelmatrix durch subunguale Hämorrhagien, welche dann durch Druckschädigung zum Verlust des Nagel führen soll [36].

Eine andere Hypothese von Hussain et al. besagt, daß die Chemotherapeutika zu einer Photosensibilisierung des Nagelbettes beitragen [43]. Dieser Pathomechanismus wurde auch im Zusammenhang mit anderen Medikamenten, wie den Antibiotikagruppen der Tetrazykline und Fluorchinolone beschrieben [78].

Assoziiert sind Veränderungen der Nägel am häufigsten mit der Gabe von Anthrazyklinen und Taxanen [43]. Laut Sehouli et al. ist das Auftreten dieser Toxizitäten typisch bei wöchentlicher Gabe von Taxanen [79].

## Alopezie

Zur Klassifikation der Alopezie benutzen wir die NCI CTC in der Version 2.0 [18]. Zum einen weil sie im klinischen Alltag häufiger als die WHO Klassifikation verwendet wird, zum anderen, weil uns die Einteilung der Alopezie in vier Grade bei der WHO Klassifikation in praxi schwer zu differenzieren schien.

Bei der Alopezie infolge systemischer Gabe von Chemotherapeutika kommt es im Anfangsstadium zu einer histologisch zu beobachtenden, superfizialen Follikulitis. Diese ist auch klinisch zu beobachten und geht oft mit Pustulae von 1-5mm Größe einher [21]. Schließlich folgt eine abrupte Unterbrechung der mitotischen Aktivität der Haar-Matrixzellen, resultierend in einer fehlenden oder stark brüchigen Produktion des Haarschaftes. Zumeist ist das Haupthaar von diesen Prozessen betroffen, es kann jedoch auch zum Verlust der Achsel-, Pubes- oder Gesichtsbehaarung kommen [63]. In der überwiegenden Zahl der Fälle ist die Alopezie reversibel.

Versuche, durch eine Kühlung der Kopfhaut die Ausbildung einer Alopezie zu verhindern [80, 81], sind insofern gescheitert, als daß sie lediglich zu einer Abschwächung oder einem späteren Einsetzen des Haarausfalls führen.

Eine Alopezie tritt im Zusammenhang mit nahezu allen in der Studie verabreichten Chemotherapeutika mit unterschiedlicher Prävalenz auf. In der Produktmonographie von Taxotere® [82] z.B. ist bei einer Dosierung von 100 mg/m<sup>2</sup> eine Prävalenz von 79% angegeben, bei einer Dosierung von 75 mg/m<sup>2</sup> eine Prävalenz von 38%.

### **4.1.3.1 Toxizitäten insgesamt**

Die Auswertung der Daten erfolgte im Rahmen dieser Arbeit ohne Rücksichtnahme auf die jeweilige Dosierung oder das Applikationsintervall des angewendeten Regimes. Der Grund hierfür war die Heterogenität der eingesetzten Regime. Eine detailliertere Aufschlüsselung würde bei einem Kollektiv von 91 Patientinnen zu statistisch nicht aussagefähigen, sehr kleinen Subgruppen führen. Größere prospektive Studien sollten jedoch unbedingt die Subgruppen analysieren.



## PPE

Die kumulierte Prävalenz der PPE durch alle Stadien bei allen Substanzen ist mit 18,7% im Vergleich zu Literaturwerten nicht bemerkenswert, im Vergleich mit den Werten von O'Brien [13] und Muggia [83] sogar eher niedrig.

Muggia et al. benutzten die Dosis der Zulassung von 50 mg/m<sup>2</sup>, O'Brien et al. sogar 60 mg/m<sup>2</sup> während wir überwiegend 40 mg/m<sup>2</sup> von PEG-liposomalem Doxorubicin applizierten.

Tabelle 39: Literaturübersicht zur PPE-Prävalenz

<b>Autor</b>	<b>Jahr</b>	<b>Patienten- zahl</b>	<b>Chemotherapeutikum</b>	<b>Tumorentität</b>	<b>Prävalenz</b>
O'Brien et. al	2004	254	PLD 50 mg/m <sup>2</sup> ; 4w	Mammakarzinom	48,0%
Gordon et. al.	2001	237	PLD 50 mg/m <sup>2</sup> ; 4w	Ovarialkarzinom	49,0%
Halford et al.	2001	21	PLD 30 mg/m <sup>2</sup> ; 3w	Pankreaskarzinom	4,8%
Essex Pharma	2000	240	PLD 50 mg/m <sup>2</sup> ; 4w	Ovarialkarzinom	37,4%
Muggia et al.	1997	35	PLD 50 mg/m <sup>2</sup> ; 3w	Ovarialkarzinom	85,7%
Leo et. al.	1994	81	5 - FU	- diverse -	1,3%
Comandone et al.	1993	163	5 - FU	- diverse -	7,3%

\*PLD = PEG-liposomales Doxorubicin, w=weeks

Auffällig ist, daß in unserem Kollektiv ungefähr drei Viertel (71,4%) der PPE-Fälle unter Behandlung mit Taxanen lediglich Grad 1 bzw. 2 der NCI CTC erreichten. Im Gegensatz dazu waren unter der Behandlung mit PEG-liposomalem Doxorubicin über drei Viertel (80,0%) der PPE 3. Grades (n=4).

52,9% (9) aller PPE-Fälle insgesamt waren in unserer Studie schwerwiegend (Grad 3), bei Muggia et al. [83] waren es lediglich 36,6%, bei Gordon et. al [84] 46,5%.

In unserem Kollektiv ist der Anteil der Frauen mit einem palliativen Therapieansatz und einer PPE signifikant um 19,2% höher als in der Gruppe ohne PPE (p< 0,00001). Auf diese Tatsache wird weiter unten und im Kapitel 4.3 Ausblicke gesondert eingegangen.

Bei den Patientinnen mit einer PPE war die Rate der Dauermedikation mit 23,5% (4) überraschenderweise nur etwa halb so hoch wie bei den Patientinnen ohne PPE mit 44,6% (33). Im Vergleich in Bezug auf eine Allergie vom Typ I mit rhinokonjunktivalen Symptomen ergab sich folgendes, statistisch signifikantes Bild: 23,5% (4) der Patientinnen mit PPE litten unter dieser Problematik, während es in der Gruppe ohne PPE lediglich 6,7% (5) waren ( $p < 0,00001$ ).

Zusammenfassend läßt sich also formulieren: Das Kollektiv der Patientinnen mit einer PPE besteht zu einem hohen Anteil aus Patientinnen in der Palliativsituation, mit zu über der Hälfte schwerwiegenden Grad 3 Ausprägungen und signifikant geringerer Rate an Dauermedikation und ebenfalls deutlich geringerer Rate an Allergien vom Typ I.

### **Nagelveränderungen**

Im Literaturvergleich ergeben sich sehr unterschiedliche Angaben zu den Prävalenzen: Während Chan und Nabholtz jeweils mit 1,25% [85, 86] äußerst niedrige Angaben machen, entsprechen die Raten von Hussain mit 23,8% [43] und der Produktmonographie zu Taxotere® mit 26,4% bzw. 20,2% [82] eher den in unserer Studie mit 23,1% gefundenen.

Tabelle 40: Literaturübersicht zur Prävalenz von Nagelveränderungen

<b>Autor</b>	<b>Jahr</b>	<b>Patienten- zahl</b>	<b>Chemotherapeutikum</b>	<b>Tumor</b>	<b>Prävalenz</b>
Hussain et al.	2000	21	Paclitaxel, 1w	Mamma.	23,8%
Aventis Pharma Produktmonographie Taxotere®	2000	1433	Docetaxel, 100 mg/m <sup>2</sup> , 1w	- diverse -	27,9%
Aventis Pharma Produktmonographie Taxotere	2000	258	Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> , 1w mit Doxorubicin	- diverse -	20,2%
Chan et al.	1999	161	Docetaxel, 100 mg/m <sup>2</sup> , 3w	Mamma.	2,5%
Chan et al.	1999	165	Doxorubicin, 75 mg/m <sup>2</sup> , 3w	Mamma.	0,0%
Nabholtz et al.	1999	189	Mitomycin 12 mg/m <sup>2</sup> , 6w und Vinblastin 6 mg/m <sup>2</sup> , 3w	Mamma.	0,0%
Nabholtz et al.	1999	203	Docetaxel, 100 mg/m <sup>2</sup> , 3w	Mamma.	2,5%

\*w=weekly

Interessanterweise ist wie auch bei den Patientinnen mit einer PPE die Rate der Komedikation in der Gruppe mit Nagelveränderungen mit 29,1% (4) nur etwa halb so hoch wie bei den Patientinnen ohne Veränderungen an den Nägeln mit 47,1% (33).

Bei der Rate an Allergien vom Typ I mit rhinokonjunktivalen Symptomen ergibt sich ein im Vergleich mit PPE-Gruppe gegensätzliches Bild: In der Gruppe mit Nageltoxizitäten litten lediglich 2,9% (2) der Patientinnen, bei den Patientinnen ohne Toxizitäten an den Nägeln jedoch 10,0% (7) unter einer Allergie vom Typ I.

### Alopezie

Die Prävalenz der Alopezie aller Grade insgesamt betrug 75,8% in dieser Studie. In der Literatur schwanken die Angaben zwischen 94,6% [82] und 16,0% [87] bzw. sogar nur 11,5% [84].

Tabelle 41: Literaturübersicht der Alopezieprävalenz

<b>Autor</b>	<b>Jahr</b>	<b>Patienten- zahl</b>	<b>Chemotherapeutikum</b>	<b>Tumor</b>	<b>Prävalenz</b>
Gordon et. al.	2001	237	PLD 50 mg/m <sup>2</sup> ; 4w	Ovarialca.	11,5%
Aventis Produktmonographie Taxotere	2000	1433	Docetaxel, 100 mg/m <sup>2</sup> , 1w	- diverse -	73,4%
Aventis Produktmonographie Taxotere	2000	258	Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> , 1w mit Doxorubicin	- diverse -	94,6%
Sjöström et al.	1999	143	Docetaxel, 100 mg/m <sup>2</sup> , 3w	Mammaca.	71,0%
Sjöström et al.	1999	139	Methotrexate, 200 mg/m <sup>2</sup> und 5-FU, 600 mg/m <sup>2</sup> , 3w	Mammaca.	16,0%

\*PLD=PEG-liposomales Doxorubicin, w=weekly

Auffallend ist, daß der Anteil der Patientinnen in einer palliativen Gesamtsituation im Vergleich zu dem Gesamtkollektiv um 8,5 % signifikant geringer ist in der Gruppe mit Alopezie (p<0,00001).

Anders formuliert ist die Rate an Alopezie im Kollektiv mit palliativem Therapieansatz niedriger als im Gesamtkollektiv. Dies läßt sich jedoch durch den häufigeren Einsatz der Taxane in der adjuvanten Therapiesituation, insbesondere bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom, erklären.

#### **4.1.3.2 Toxizitäten bei verschiedenen Chemotherapien**

##### **Taxane**

Bei der Stoffklasse der Taxane insgesamt gab es eine Prävalenz der PPE von 16,7%, bei Paclitaxel trat jedoch kein einziger Fall einer PPE auf. Interessant ist, daß die Verteilung auf die drei verschiedenen Grade relativ ausgeglichen ist (zweimal Grad 1, dreimal Grad 2 und zweimal Grad 3).

Auffällig ist außerdem, daß 76,2% der Nageltoxizitäten durch Taxane verursacht wurden, jedoch nur 46,2% der Patientinnen eine Therapie mit Taxanen erhielten.

50,0% ist die Rate an Nagelveränderungen für alle Taxane zusammen. Bei Docetaxel ist die Prävalenz mit 92,4% jedoch weitaus höher als bei Paclitaxel mit 27,6%. Damit liegt die von uns ermittelte Prävalenz deutlich höher als die in der Literatur für diese Substanzklasse angegebenen Werte [43, 85, 86].

Die Alopezierate unterscheidet sich bei den beiden Gruppen nur marginal. Insgesamt ist sie passend zur Literatur [82, 88] sehr hoch mit 97,6%, bei Paclitaxel 93,1% und bei Docetaxel wiederum 100%.

##### **PEG-liposomales Doxorubicin**

PEG-liposomales Doxorubicin stellt in den vorliegenden Studien die Substanz mit der höchsten Prävalenz an PPE dar.

In unserer Studie liegt sie bei einer Gesamtprävalenz in allen Schweregraden von 83,7% (n=5).

Muggia et al. [83] fanden ähnlich hohe Prävalenzen (85,7%). Gordon et al. [89] beobachteten lediglich 39,3%. In der selben Größenordnung liegen die Angaben von Lotem, Hubert und Lyass [33] mit 40,0%. Lyass, Uziely et al. berichten ebenfalls 40,0% [76]. Numico [90] fand eine Prävalenz von 52,9%.

Selbst bei der geringen Fallzahl ist auffallend, daß es keine Grad I PPE gab, jedoch 4 von diesen 5 Fällen eine PPE höchster Ausprägung (Grad 3) entwickelten, also bezogen auf die 6 Patientinnen mit dieser Chemotherapie 66,6% an einer hochgradigen PPE litten. An dieser Stelle muß jedoch nochmals auf die Möglichkeit überlappender Toxizitäten durch Vortherapien hingewiesen werden.

Im Vergleich zur wissenschaftlichen Literatur sind diese Werte deutlich höher als erwartet: Bei Muggia et al. [83] liegt die Prävalenz der schwerwiegenden PPE Fälle (Grad 3) bei lediglich 31,4%, bei Gordon et al. [89] sogar bei nur 21,4%. In der Produktmonographie von Caelyx® [64] wird sogar von nur 8,1 % berichtet. Bei Numico [90] sind es ebenfalls lediglich 5,9% Grad 3 PPE-Fälle.

Nagelveränderungen gab es nur in einem von 6 Fällen (16,7%), die Ausprägung war Grad 2. Leider fanden sich keine verwertbaren Literaturangaben zu Nagelveränderungen unter PEG-liposomalem Doxorubicin. In einigen Studien gab es lediglich Hinweise auf Raten unter 5 % bzw. unter 1% Prävalenz.

Die Alopezierate liegt bei 33,3% (n=2). Gordon et al. [89] konnten bei 11,5% der behandelten Patienten eine Alopezie dokumentieren, während Numico et al. [90] keinen einzigen Alopeziefall hatten. 6,7% ist die Prävalenz in der Untersuchung von Lyass [76].

Zusammenfassend läßt sich formulieren, daß PEG-liposomales Doxorubicin auch in unserer Studie die Substanz mit der höchsten PPE-Rate ist. Gleichzeitig sind die anderen Nebenwirkungen – wie Alopezie und Nagelveränderungen – sehr selten unter dieser Behandlung. Die unter einer Therapie mit PEG-liposomalem Doxorubicin auftretenden PPE-Fälle sind oftmals sehr schwerwiegend. In unserer Studie kam es zweimal zu so starken Ausprägungen in Kombination mit Stomatitis, daß die Therapie unterbrochen werden mußte und eine der beiden Patientinnen intensivpflichtig wurde.

## **Sonstige Chemotherapeutika**

Aufgrund der kleinen Fallzahlen in den anderen Gruppen ist es an dieser Stelle nicht sinnvoll Prävalenzen zu vergleichen. Einige Fakten erscheinen uns jedoch trotzdem erwähnenswert:

Ein Fall von PPE sehr schweren Grades trat unter der oralen Einnahme von Capecitabin auf. Die schmerzhaften Erscheinungen 3. Grades fanden sich palmar, plantar im Dekolleté und im Gesicht. Unter Therapiepause bildeten sich die Effloreszenzen innerhalb weniger Wochen restlos zurück. Fraglich in diesem Fall bleibt die Möglichkeit einer versehentlichen Überdosierung durch die Patientin bei der oralen Einnahme.

Es fällt auf, daß bei der Substanz Topotecan das Verhältnis von Grad 1 zu Grad 2 der Alopezie komplementär zu den anderen Substanzen ist: Es gibt fünf Fälle mit einer Alopezie Grad 1 und nur vier mit einer Alopezie Grad 2. Bei den anderen Chemotherapeutika ist dieses Verhältnis deutlich in Richtung einer Ausprägung im Grad 2 verschoben.

### **4.1.4 Einschränkung der Lebensqualität**

Der Begriff der Lebensqualität ist nach Bullinger [91] ein Konstrukt, das die Qualität der körperlichen, psychischen, sozialen und rollen- bzw. funktionsassoziierten Lebenssituation eines Individuums wiedergibt. Von guter Lebensqualität ist zu sprechen, wenn die Hoffnungen und Erwartungen eines Menschen durch die Realität erfüllt werden, bzw. ein hoher Grad an Übereinstimmung zwischen erwünschter und tatsächlicher Lebenssituation vorliegt [92].

Die Bedeutung der Lebensqualität der Patienten rückt seit Jahren neben der alleinigen Veränderung der klinischen Symptomatik oder der Verlängerung des Lebens immer mehr in das Zentrum der Therapie. Gerade in den letzten Jahren sind vermehrt große multizentrische Studien durchgeführt worden mit der Frage nach der Lebensqualität als prognostischem Faktor [93-95]. Gleichzeitig werden immer häufiger verschiedene Chemotherapien unter dem Gesichtspunkt der Lebensqualität untereinander gemessen [49, 96].

Die Onkologie war eine der ersten Disziplinen mit der Einbindung des persönlichen Erlebens und der subjektiven Bewertung der jeweiligen Therapiesituation durch den Patienten in die weitere Therapie. Laut Bullinger [91] war hier die Frage, inwieweit die Lebensverlängerung um oft nur wenige Monate mit Hilfe drastischer chemotherapeutischer Maßnahmen bei soliden Tumoren, deren Prognose nach wie vor ungünstig ist, angebracht sei bzw. inwieweit Lebensquantität mit der Lebensqualität der Patienten in Zusammenhang zu bringen ist.

Lebensqualität ist nach allgemeinem Konsens [12, 56-60, 91, 92, 97] in Teilbereichen mit validierten Instrumenten, z.B. dem EORTC-Quality of Life-Fragebogen [98], gut meßbar. Genauer gesagt, erfüllt eine gut konzipierte Messung der Lebensqualität alle testtheoretischen Gütekriterien. Im einzelnen sind dies die Kriterien der Reliabilität, der Validität und der Sensitivität, welche in Anlehnung an Bullinger [91] hier im kurzen erläutert werden sollen:

Bei der Reliabilität, z.B. der sog. Test-Retest-Reliabilität, handelt es sich um ein Maß für die Stabilität des klinischen Meßinstrumentes bei klinisch unverändertem Status der Population. Sie wird geprüft durch wiederholte Anwendung mit einwöchigem Abstand.

Ein weiteres Kriterium ist das der Validität. Die Validität ist die Gültigkeit eines Testergebnisses, soll heißen, ob der Test auch tatsächlich mißt, was er vorgibt zu messen [99]. Im Falle der Lebensqualität wird sie z.B. durch Teststatistiken aus sog. Multitrait-Multimethodmodellen getestet. Diese Modelle erlauben explizit die Prüfung einer a priori definierten Skalenstruktur.

Als letztes Kriterium sei die Sensitivität genannt. Bei der Erfassung von Lebensqualität ermöglicht die Sensitivität die Erfassung der Veränderung über die Zeit. Somit ist die Möglichkeit gegeben, Interventionseffekte abzuschätzen.

Wir benutzten eigens konzipierte Fragen aus validierten Instrumenten, es wurde bewußt kein etablierter dermatologischer Lebensqualitätsfragebogen verwendet, da die „...Wahl des optimalen Lebensqualitätsinstrumentes nicht abschließend geklärt...“ ist [56].

#### **4.1.4.1 Lebensqualität im Gesamtkollektiv**

Die belastendsten Nebenwirkungen im Gesamtkollektiv waren mit 34,1 % (31) Hautnebenwirkungen. An zweiter Stelle stehen mit 26,4 % (24) Nebenwirkungen am Gastrointestinaltrakt. Darauf folgend kommen mit 20,9 % (19) Einschränkungen der Belastbarkeit.

Besonders interessant an diesem Ergebnis ist die Tatsache, daß die Nebenwirkungen an der Haut in unserem Kollektiv nicht nur generell als störend empfunden wurden, sondern sogar als die störendsten. In vielen Arbeiten sind Hautnebenwirkungen entweder gar nicht aufgeführt oder aber als deutlich weniger störend im Vergleich mit den Nebenwirkungen am Gastrointestinaltrakt eingestuft [51, 53].

Bei Carelle et al. [53] hatten die Patienten eine Auswahl von 45 vorgegebenen Nebenwirkungen um die für sie unangenehmsten zu benennen. In dieser Auswahl kamen als Hautnebenwirkungen jedoch nur Alopezie und Gesichtsrötung vor, die palmo-plantare Erythrodyästhesie wurde nicht erwähnt. Im Gegensatz dazu haben wir die Antwortmöglichkeiten der Patientinnen nicht eingeschränkt, sondern wortgetreu notiert und nach der Datenerhebung die Antworten kategorisiert.

Es gaben 32,5 % der Patientinnen an, sich sehr stark persönlich durch die Hauteinschränkungen belastet gefühlt zu haben. Hingegen fühlten sich 38,8 % der Patientinnen in ihrer Arbeit / im Haushalt gar nicht eingeschränkt.

Korrelierend ist, daß 69,2 % (18) der Patientinnen, welche sich persönlich sehr stark belastet fühlten (Frage 1, Antwortrang 5), die Einschränkung im Haushalt / bei der Arbeit ebenfalls als stark bis sehr stark (Frage 2, Antwortrang 4-5) eingeschätzt haben.



#### **4.1.4.2 Lebensqualität im Kollektiv mit PPE**

Von den 17 Patientinnen mit einer PPE gaben 47,1% (8) diese als unangenehmste Nebenwirkung an. Bei den 9 Frauen mit einer PPE Grad 3 waren es sogar 77,8% (7).

Von den Patientinnen mit einer PPE schwersten Ausmaßes Grad 3 (n=9) gaben 88,9% (8) an, sich persönlich sehr stark eingeschränkt zu fühlen (Frage 1, Antwortrang 5).

Diese Zahlen legen den Schluß nahe, daß eine PPE als Nebenwirkung – insbesondere in höhergradiger Ausprägung - als sehr belastend und persönlich einschränkend für Patienten eingeschätzt werden muß.

#### **4.1.4.3 Lebensqualität im Kollektiv mit Nagelveränderungen**

Von den 21 Patientinnen mit Nageltoxizitäten gaben lediglich 23,8% (5) diese als unangenehmste Nebenwirkung an. Bei den 14 Patientinnen mit einer Nagelveränderung Grad 2 waren es mit 21,4% (3) sogar wider Erwarten noch weniger.

Wenn jedoch die Veränderungen an den Nägeln als unangenehmste Nebenwirkung angegeben wurden, so fühlte sich die Mehrheit der Patientinnen (57,1 %) dadurch stark bis sehr stark eingeschränkt.

Aufgrund der teilweise sehr starken Schmerzhaftigkeit einer Onycholyse wurde allerdings eine höhere Nennung dieser Nebenwirkung erwartet.

#### **4.1.4.4 Lebensqualität im Kollektiv mit Alopezie**

Von den Patientinnen mit Alopezie nannten lediglich 17,4% (12) diese als unangenehmste Nebenwirkung.

Auffallend ist die Divergenz der Antworten zur Stärke der Einschränkung:

In den beiden vorhergehenden Gruppen mit PPE bzw. Nageltoxizität lagen die Werte für die Einschränkung im persönlichen respektive beruflichen Umfeld nahezu gleich auf. Mit anderen Worten fühlten sich die Patientinnen durch die Erscheinungen sowohl privat als auch beruflich stark eingeschränkt.

Anders präsentiert sich die Situation jedoch bei Alopezie als Nebenwirkung: Während 30,4 % (21) sich persönlich sehr stark eingeschränkt fühlten, gaben lediglich 8,7 % (6) ebenfalls eine sehr starke Einschränkung im beruflichen Alltag an.

Eine Möglichkeit der Interpretation wäre die fehlende Einschränkung der Aktivitäten durch eine Alopezie; hingegen ist die psychische Belastung unbestritten groß. Bei einer PPE oder Onycholyse jedoch ist der Patient direkt in einer Ausübung von Tätigkeiten behindert.

#### **4.1.4.5 Kollektiv ohne oben genannte Hautnebenwirkungen**

50,0 % der unangenehmsten Nebenwirkungen machten die am Gastrointestinaltrakt aus, davon wiederum in 83,3 % (5) der Fälle Übelkeit. Erstaunlicherweise ist diese Nebenwirkung also immer noch sehr aktuell, trotz vieler Neuentwicklungen auf dem Antiemetika-Sektor. Als Beispiel seien die Serotoninrezeptorantagonisten genannt.

Auf alle eingeschlossenen Patientinnen betrachtet ist eine Rate von 5,5% (5) für Übelkeit als unangenehmste Nebenwirkung wiederum sehr gering.

#### **4.1.5 Beurteilung der Repräsentativität und Übertragbarkeit der Ergebnisse**

Der hohe Anteil von Patientinnen in der Rezidivsituation spiegelt den Schwerpunkt der Klinik als onko-gynäkologisches Zentrum eines Universitätsklinikums wieder. Aufgrund der langjährigen Spezialisierung in diesem Bereich und des bundesweiten Einzugsgebietes ist davon auszugehen, daß die Patientinnen mit Rezidiven und weiter fortgeschrittenen Karzinomen in dieser Studie im Vergleich mit einer ambulanten Behandlung überrepräsentiert sind.

Zum anderen nimmt der Anteil an Patientinnen mit palliativer Situation und / oder Rezidiven stetig durch besser wirksame Chemotherapeutika und - damit verbunden – gestiegenes Überleben zu.

Im Literaturvergleich zu unserer Studie ergeben sich für die einzelnen Subpopulationen und verschiedenen Aspekte keine gravierenden Differenzen bei den Prävalenzen der einzelnen Toxizitäten, abgesehen von der Prävalenz einer PPE.

Die Ergebnisse bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität lassen sich prinzipiell auf andere Malignome übertragen. Es geht uns jedoch in letzter Konsequenz weniger um die Übertragbarkeit der Einzelergebnisse bezüglich der Lebensqualität, sondern vielmehr um die grundsätzliche Beschäftigung insbesondere mit der Situation von Patienten in palliativen Krankheitsstadien.

### **4.2 Kritische Analyse der Untersuchungstechnik**

#### **4.2.1 Körperliche Inspektion**

Beschreibung und insbesondere Erkennung von Hautkrankheiten ist ein per se subjektiver Vorgang, der sich schwierig standardisieren läßt. Es wurde daher ein halbstandardisierter Fragebogen verwendet.

Durch die Mitwirkung eines Oberärztlichen Dermatologie-Konsiliars der Charité mit langjähriger Berufserfahrung wurde versucht sowohl die falsch-negative, als auch die falsch-positive Rate so gering wie möglich zu halten.

Ungeklärt bleibt selbstverständlich jegliche Kausalität zwischen Chemotherapie und Effloreszenzen. Wie schon weiter oben ausgeführt, wurde jedoch davon ausgegangen, daß in zeitlicher Nähe zu einer systemischen Chemotherapie auftretende Hauterscheinungen in hoher Korrelation dazu stehen und damit wahrscheinlich durch diese verursacht sind.

#### **4.2.2 Interview**

Die Nachteile eines persönlichen Interviews sind bekannt: Zum einen kann es eine Beeinflussung der interviewten Person durch den Untersucher geben. Diese Fehlerquelle haben wir versucht so gering wie möglich zu halten, indem wir geschlossene Fragen mit Antwortmöglichkeiten in Form einer numerischen Skala gewählt haben. Ebenfalls aus diesem Grunde wurden die Befragungen stets von ein und demselben Untersucher durchgeführt.

Zum anderen wurden im Falle von Verständnisproblemen zu einzelnen Fragen keine Erläuterungen gegeben, um die Standardisierung aufrecht zu erhalten. Statt dessen wurde die Antwort offen gelassen und eine Bemerkung notiert, daß die Frage nicht verstanden wurde.

Dieser Fall trat ein einziges Mal auf.

### **4.3 Ausblicke und klinische Schlußfolgerungen aus der Untersuchung**

In unserer Studie zeigte sich eine hohe Rate an PPE Grad 3 bei Patientinnen in der palliativen Situation. Diese Patientinnen wiederum litten subjektiv sehr stark unter diesem Sachverhalt. Diverse Studien legen nahe, daß die PPE-Inzidenz zumindest bei PEG-liposomalem Doxorubicin verringert werden kann, wenn das Dosisintervall verlängert wird oder die Gesamtdosis reduziert wird [67].

In der Literatur sind verschiedene Ansätze beschrieben, die Ausbildung von Hautnebenwirkungen zu verhindern oder zumindest abzuschwächen:

#### **PPE**

Lopez et al. [68] versuchten mit 99%igem Dimethylsulfoxid (DMSO) – bekannt aus der Therapie von Extravasaten - topisch viermal täglich über 14 Tage die Symptome einer PPE zu bessern respektive die Heilung zu beschleunigen. Leider handelt es sich lediglich um eine Fallbeschreibung bei zwei Patienten, bei denen die PPE innerhalb von drei Wochen zurückging. Wie Lopez selbst formuliert läßt die Methode hoffen, müßte aber in einer prospektiven Studie an einem entsprechend großen Kollektiv untersucht werden.

Drake et al. [70] versuchten eine Dosislimitierung von Doxil® beim Auftreten von Hauttoxizitäten zu verhindern, indem sie in diesen Fällen den Patientinnen Dexamethason i. v. gaben. Leider ist auch hier die Fallzahl mit sechs relativ gering.

Vermutungen zur Pathogenese der PPE reichen über eine Disposition von Arealen mit hoher Temperatur, verstärkt durch lokales Schwitzen schon 1991 von Baack [3] geäußert, bis hin zu Modellen einer akuten, selbstlimitierende Graft-vs-Host Reaktion laut DeSpain [23]. Molpus et al. [71] analysierten retrospektiv bei 20 Patientinnen mit Ovarialkarzinomen und einer Chemotherapie mit PEG-liposomalem Doxorubicin den Effekt örtlicher Kühlung und gekühlter Getränke auf die Prävalenz der PPE mit geringem Erfolg.

Wiederum seien die Erfolge von Lademann et al. [45, 46, 67] erwähnt, die Ausprägung einer PPE zumindest abzuschwächen, indem Antioxidantien auf die Haut aufgebracht wurden.

### **Nagelveränderungen**

Baran et al. [78] vermuten eine phototoxische Genese der Onycholyse bei systemischen Chemotherapien durch Sensibilisierung der Matrix. Diese These wird durch Beobachtungen in dieser Studie gestützt, bei denen – statistisch nicht signifikant – Patientinnen eine Onycholyse durch Auftragen von Nagellack zu verhindern wußten.

Im Gegensatz dazu halten Vanhooteghem et al. [36] ein inflammatorisches Infiltrat unter der Nagelplatte mit anschließender Druckschädigung der Matrix für die Ursache der Onycholyse.

### **Alopezie**

Susser et al. [22] berichten von einer Methode der Kopfhautkühlung zur Prophylaxe der Alopezie. Die Umsetzung gestaltet sich jedoch sehr schwierig und wird von den Patienten ebenfalls als unangenehm empfunden, selbst wenn der Erfolg recht hoch ist.

In Folgestudien wäre es unserer Meinung nach sehr interessant besonderes Augenmerk auf die Rate an Komedikationen und Allergien vom Typ I zu legen. Unerwarteter Weise lag in unserem Kollektiv bei den Patientinnen, die eine PPE ausgebildet haben, eine signifikant geringe Rate an Komedikation vor. Gleichzeitig ist die Rate an Typ I Allergien bei den Patientinnen mit PPE stark erhöht.

Eine Kausalität läßt sich daraus zwar nicht ableiten, jedoch könnten die Korrelationen Interesse für weitere Nachforschungen wecken.