



Bedeutung und Folgen der HU bedingten Hautmanifestationen

Prof. Dr. med. Rudolf Stadler

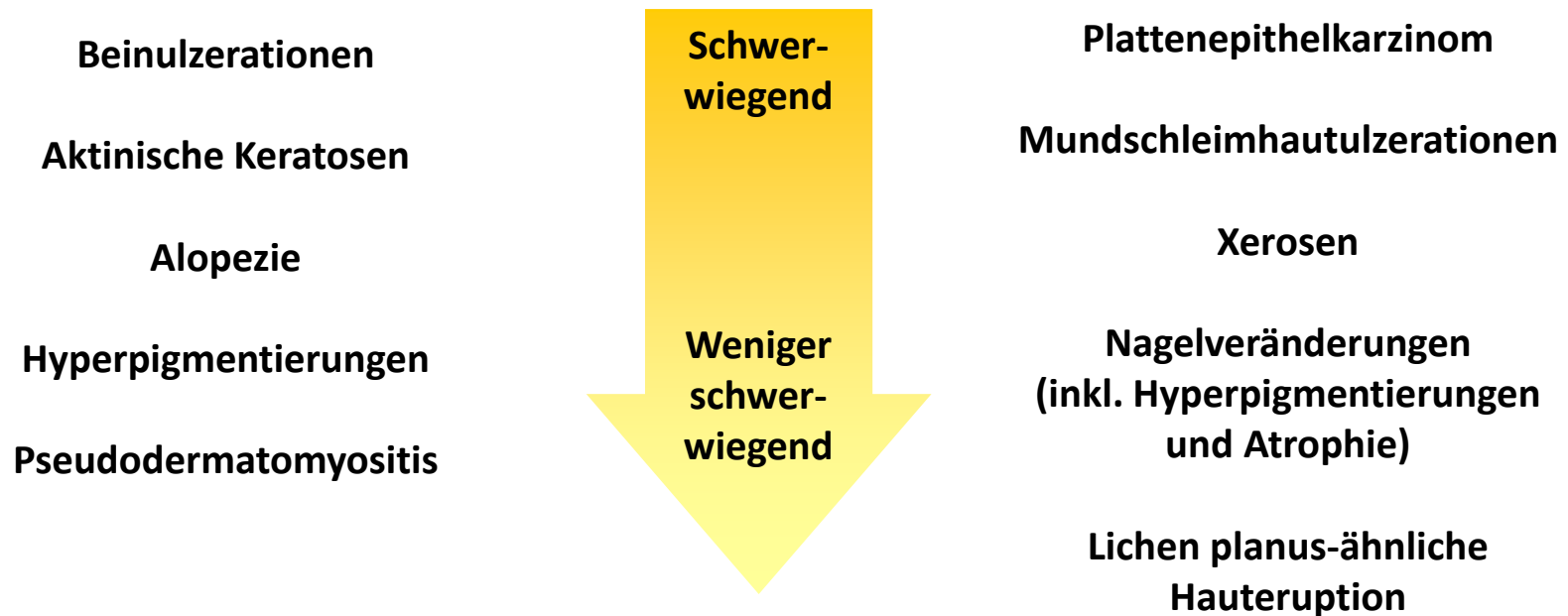


Klinik für Dermatologie, Venerologie, Allergologie und Phlebologie
Johannes Wesling Klinikum Minden

„Novartis Pharma GmbH, Roonstr. 25, 90429 Nürnberg unterstützt das Referat. Novartis Pharma GmbH ist jedoch nicht für den Inhalt des Referates verantwortlich. Thema und Inhalt des Referates obliegen der wissenschaftlichen Freiheit des Referenten.“

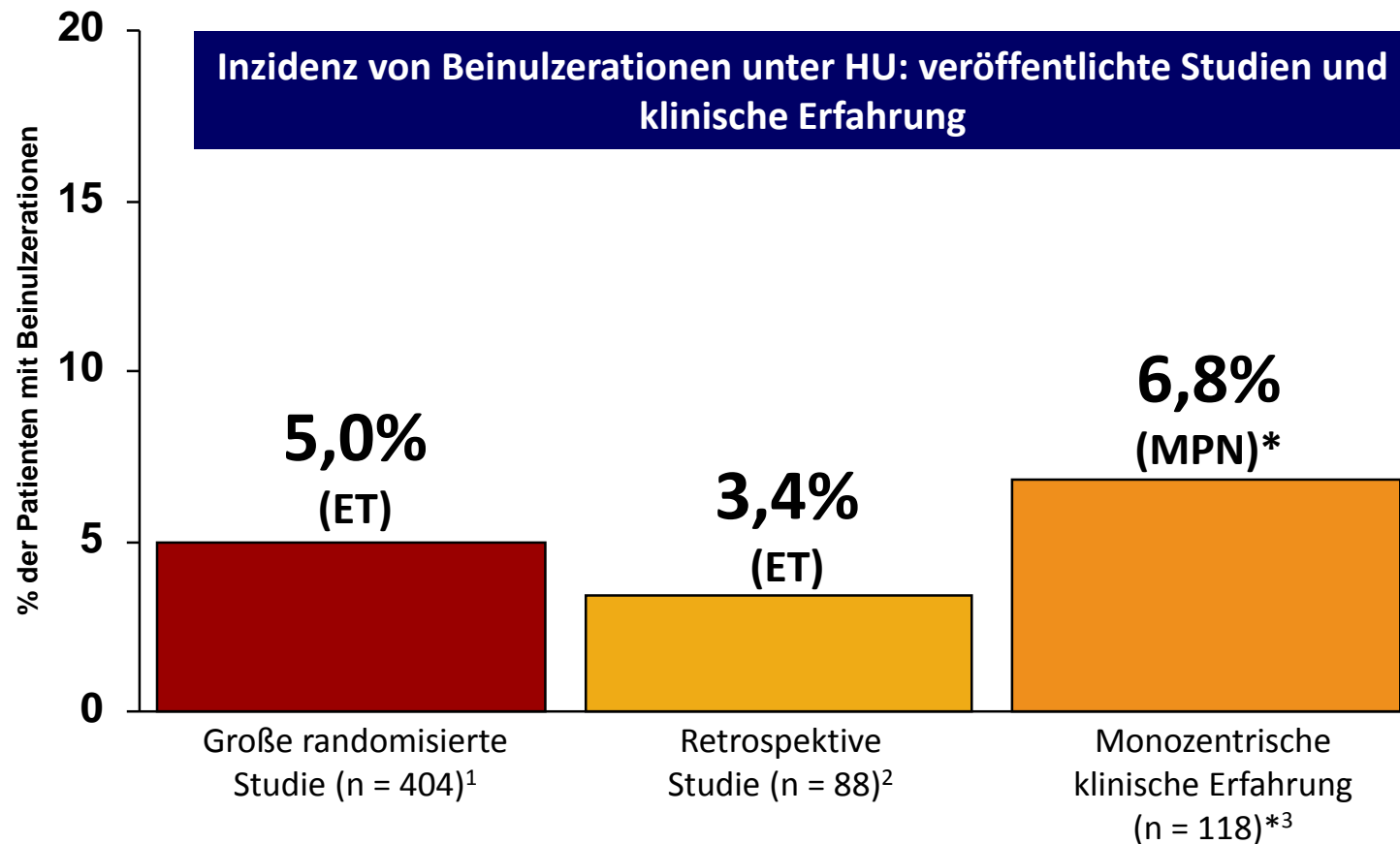
Hautmanifestationen unter Hydroxyurea(HU)-Therapie

- HU kann eine Reihe von leichten bis schwerwiegenden Hautveränderungen auslösen
- Dazu gehören:¹⁻³



1. BMS. Litalir® Fachinformation, Juli 2015.
2. medac GmbH. Syrea® Fachinformation, Oktober 2015.
3. Najean Y et al. Blood 1997; 90:3370-3377.

Klinische Evidenz: Häufigkeit von Beinulzationen unter Hydroxyurea



1. Harrison C et al. N Engl J Med 2005; 353:33-45.
2. Randi M et al. Platelets 2005; 16:181-184.
3. Persönliche Mitteilung Dr. C. Besses.

* Kohorte von 118 Patienten mit myeloproliferativen Neoplasien (61 ET, 57 Polycythaemia vera [PV]) aus einem Zentrum in Spanien.³

Klinische Evidenz: Häufigkeit anderer unerwünschter Ereignisse (UE) unter Hydroxyurea

- **Mundschleimhautulzerationen** bei 2% der ET-Patienten, die HU in einer randomisierten Studie (n = 404) erhielten¹
- **Hyperpigmentierung der Nägel** bei 2,6% der Patienten (n = 152) in einer retrospektiven Kohortenstudie²
- Die klinische Erfahrung aus einer Kohorte von 118 spanischen ET & PV Patienten:
33 andere mukokutane UE³
 - Schuppige Dermatitis
 - Mundschleimhautulzerationen
 - Alopezie
 - Nageldystrophie
 - Melanonychie
 - Hautkrebs
 - Aktinische Keratose



1. Harrison C et al. N Engl J Med 2005; 353:33-45.
2. Randi M et al. Platelets 2005; 16:181-184.
3. Persönliche Mitteilung Dr. C. Besses.

Beinulzerationen

Beinulzerationen können äußerst schmerzhaft sein¹ und stellen eine therapeutische Herausforderung dar

Charakteristika:

- Diagnose: keine anderen Gründe als HU-Therapie
- Beginn teilweise innerhalb von 5 Jahren nach Start der HU-Behandlung²
- Ulzerationen oft extrem schmerzhaft, fibrös, teilweise nekrotisch^{1,2}
- Kommen häufig im Knöchelbereich vor²

Pathogenese:

- Direkter zytotoxischer Effekt auf Keratinozyten² wird diskutiert

Mögliches Management:

- Überweisung zum Dermatologen
- Absetzen der HU-Therapie



1. Best J et al. Ann Intern Med 1998; 128:29-32.

2. Sirieix M et al. Arch Dermatol 1999; 135:818-820.

Aktinische Keratosen

Aktinische Keratosen (AK) können in ein Plattenepithelkarzinom übergehen¹

Charakteristika:

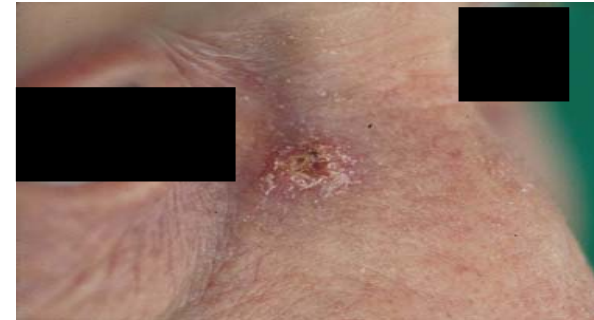
- Risiko des Übergangs in ein Plattenepithelkarzinom beträgt ca. 8%¹
- AK sind hautfarbene oder rötlich-blaue schuppige Erhabenheiten, Papeln oder Plaques²
- Oft auf sonnenexponierten Körperteilen²
- Die Läsionen haben Durchmesser zwischen wenigen Millimetern bis $\geq 2 \text{ cm}^2$

Pathogenese:

- Exposition gegenüber UVB-Strahlung führt zu DNA-Schäden²
- HU unterdrückt die DNA-Reparatur-Mechanismen³

Mögliches Management:

- Vorgehen hängt ab von Größe und Anzahl der Läsionen
- Hautuntersuchungen zweimal jährlich²



1. Glogau R. J Am Acad Dermatol 2000; 42:S23-524.
2. Snyder RD. Mutat Res 1984; 131:163-172.
3. Stockfleth E et al. Eur J Dermatol 2006; 16:599-606.

Plattenepithelkarzinome

Das Plattenepithelkarzinom kann metastasieren¹ und stellt eine potenziell lebensbedrohliche Komplikation dar

Charakteristika:

- Beginn nach 2- bis 13-jähriger HU-Therapie²
- Infiltrierte Knötchen, die ulzerieren können¹
- Plattenepithelkarzinome wachsen lokal invasiv¹
- Einige Plattenepithelkarzinome können metastasieren¹

Pathogenese:

- DNA-Mutation und Hemmung der DNA-Reparatur nach UV-induzierten Mutationen²

Mögliches Management:²

- Absetzen der HU-Therapie
- Überweisung zum Dermatologen



1. Motley R et al. Br Assoc Derm.2009; www.bad.org.uk.

2. Sanchez-Palacios C, Guitart J. J Am Acad Dermatol 2004; 51:293-300.

Hydroxyurea erhöht signifikant die Hauttoxizität bei Patienten mit myeloproliferativen Neoplasien

**Ergebnisse einer nicht-interventionellen Studie
bei 110 MPN-Patienten**

M. Griesshammer, F. Stegelmann, S. Schauer, R.F. Schlenk,

R. Stadler und K. Döhner

Oncol Res Treat 2014; V617

Material und Methoden

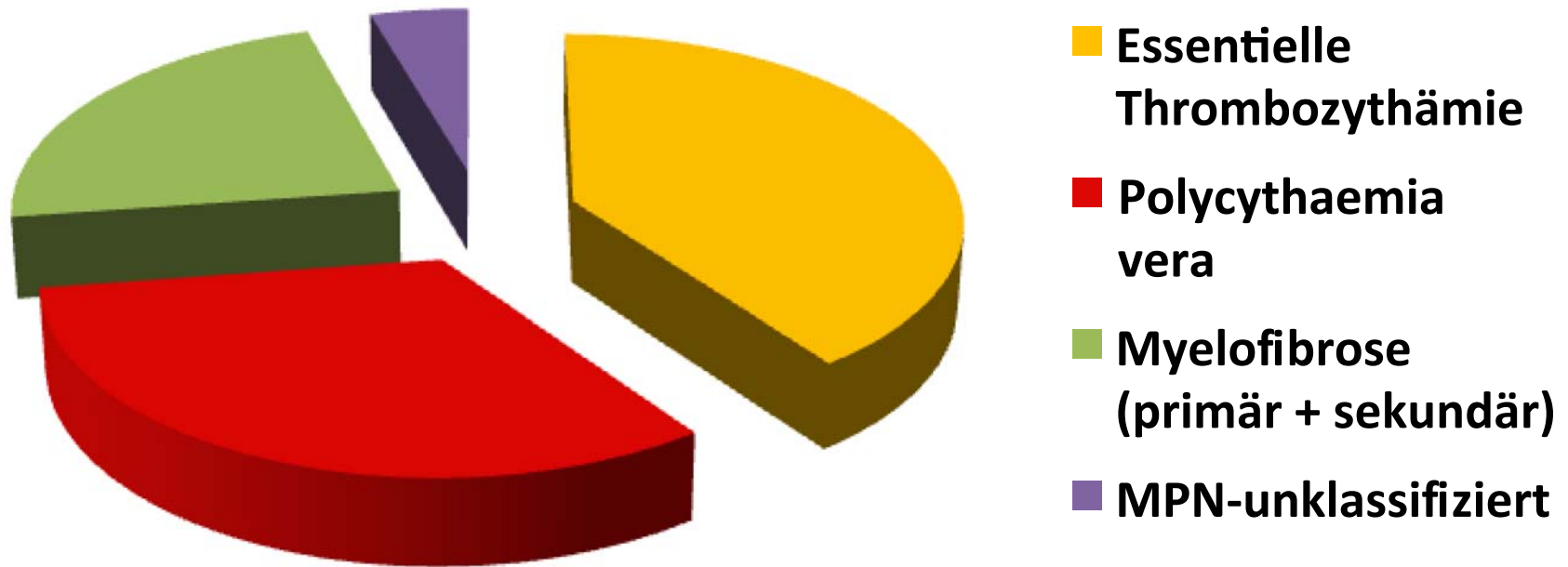
- Nicht-interventionelle Studie
- 2 Zentren (Universität Ulm, Klinikum Minden)
- Zeitraum 1/2011 bis 1/2014, retro- und prospektive Erfassung
- Alle Patienten mit MPN mit Indikation zur Zytoreduktion
- Dermatologische Anamnese, wenn nötig, dermatologisches Konsil mit Untersuchung

Ergebnisse

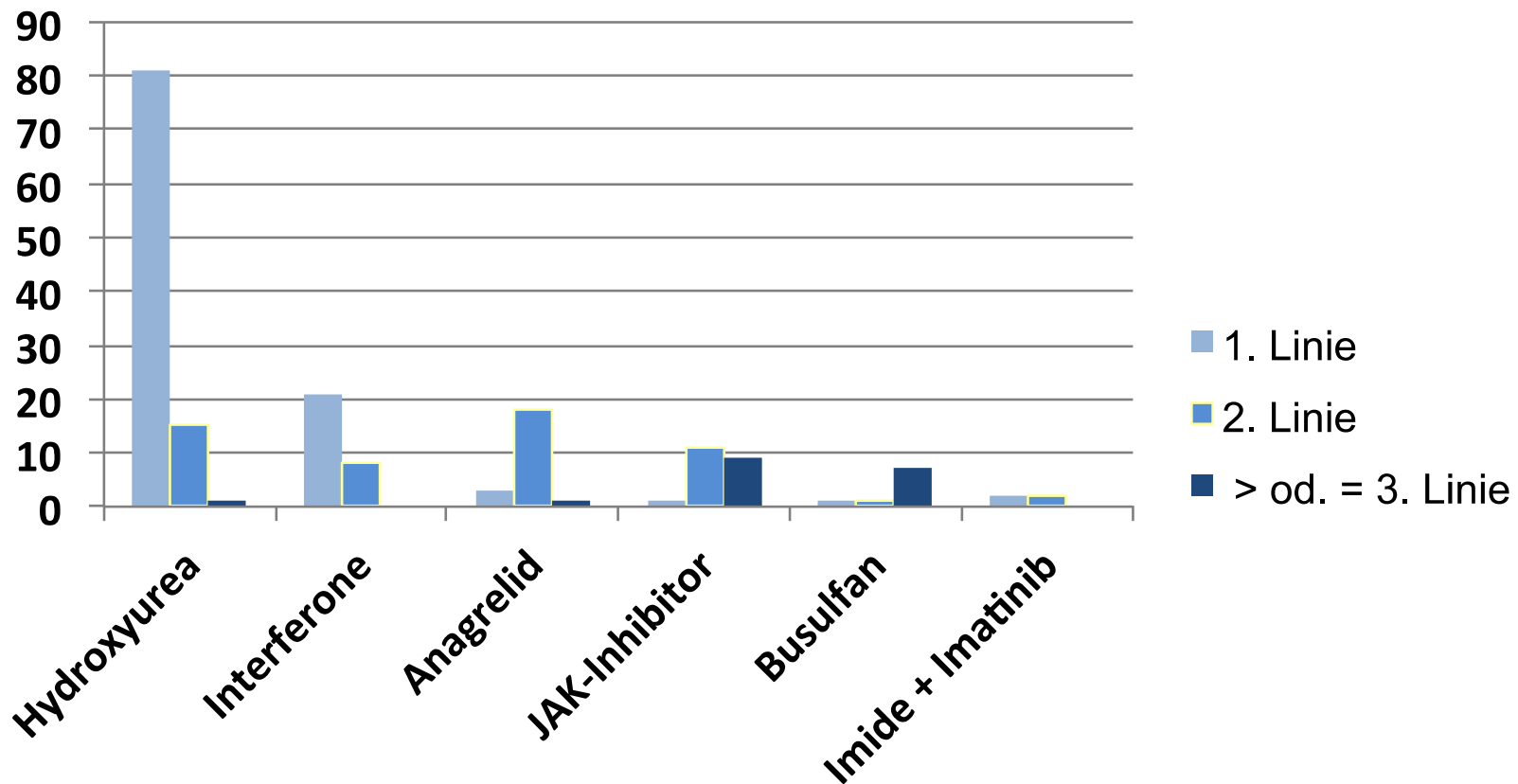
- Diagnose MPN zwischen 1979 und 2012
- Medianes Alter bei Diagnose 57 Jahre (Range 22-82)
- Beobachtungszeitraum 10,2 Jahre (Range 0,5-35 Jahre)
- 110 MPN-Patienten erhielten 182 zytoreduktive Behandlungen

Verteilung der MPN-Diagnosen

110 MPN (44 ET, 36 PV, 25 MF, 5 MPN-u)

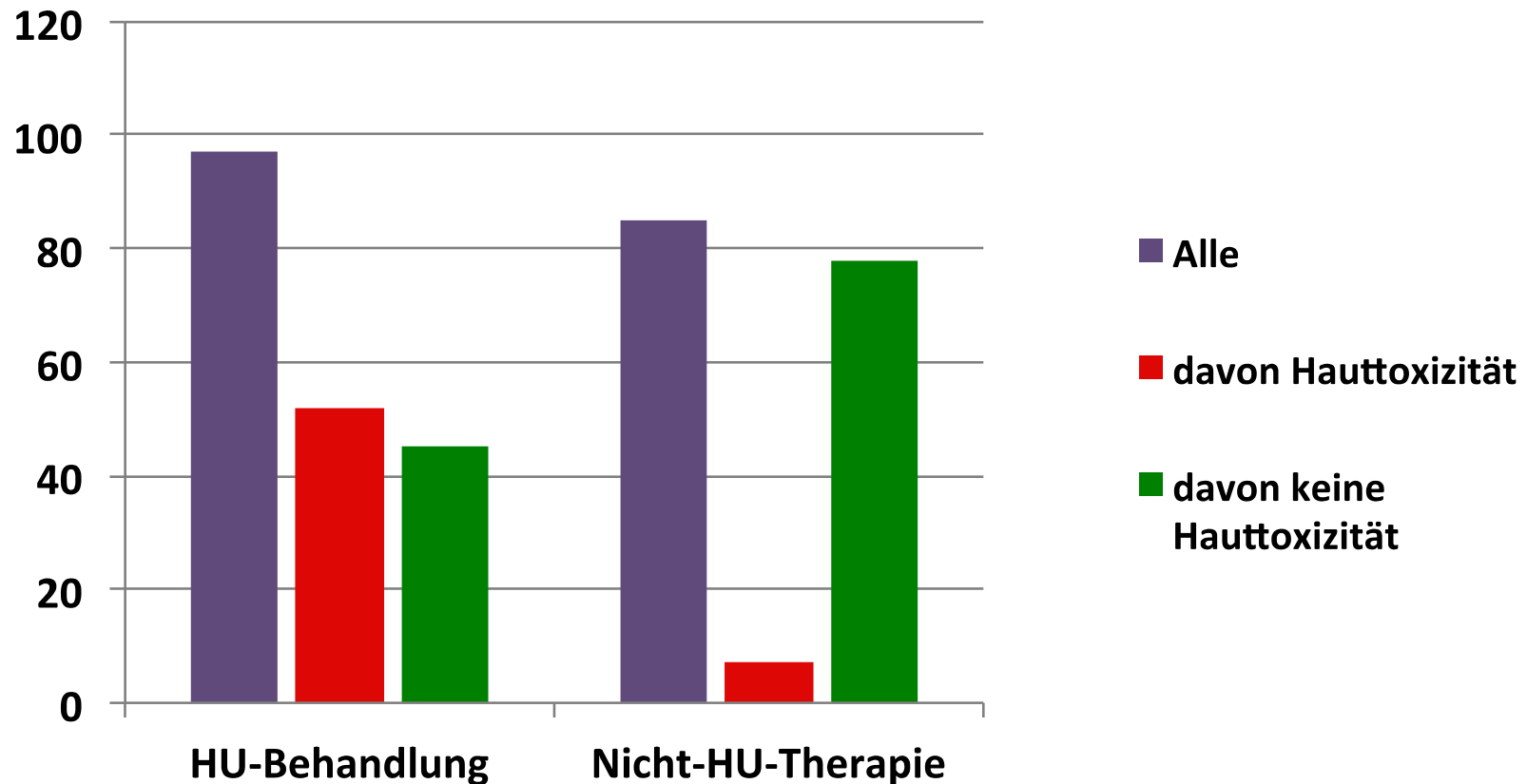


110 MPN-Patienten erhielten 182 zytoreduktive Behandlungen



Interferone: IFN und PEG-IFN, JAK-Inhibitor: Ruxolitinib (18), Fedratinib (2), Lilly (1),
Imide: Lenalidomid (1), Pomalidomid (1)

Hauttoxizität von HU-Behandlung versus Nicht-HU-Therapie

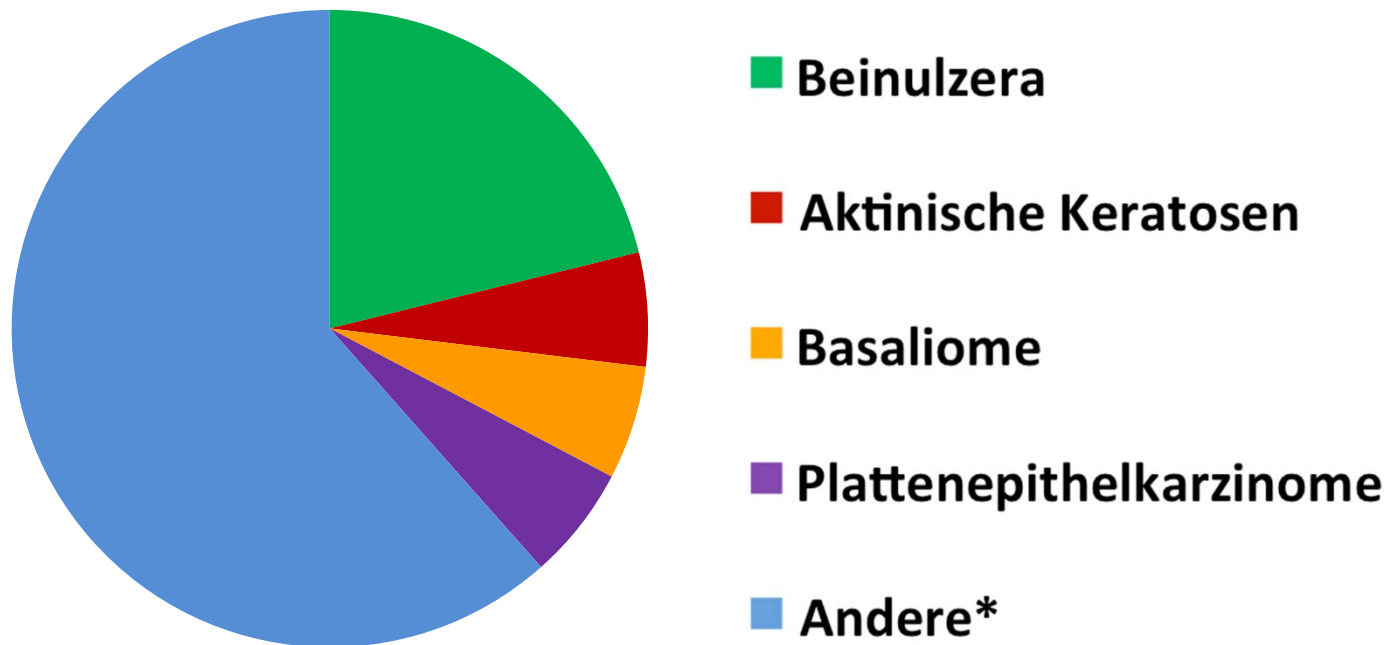


**Hauttoxizität bei 52 von 97 (54%) HU-Behandlungen
versus 7 von 85 (8%) Nicht-HU-Therapien**

Hydroxyurea erhöht signifikant die Hauttoxizität bei Patienten mit myeloproliferativen Neoplasien

- Hauttoxizität bei 52 von 97 (54%) HU-Behandlungen versus 7 von 85 (8%) Nicht-HU-Therapien
- Beinulzera bei 11 von 97 (11,3%) HU-Behandlungen
- Plattenepithelkarzinome (2) + aktinische Keratosen (3) + Basaliome (3) $\geq 8/97 = 8,2\%$
- Therapie-Abbruchrate wegen Hauttoxizität: 15/97 (15%) bei HU-Behandlung versus 2/85 (2,3%) bei Nicht-HU-Therapien

Verteilung der 52 Hauttoxizitäten bei den 97 HU-Behandlungen



* Hyperkeratosen, Mukositis, orale Ulzera, Hyperpigmentationen, Erythrodermie, Phototoxizität, Xerostomie, Nagelveränderungen

Hauttoxizität bei zytoreduktiver Therapie von MPN-Patienten

- **Mediane Therapiedauer bis zur Hauttoxizität: 30 Monate (Range 1-216)**
- Therapie-Abbruchrate wegen Hauttoxizität: 15/97 (15%) bei HU-Behandlung versus 2/85 (2,3%) bei nicht-HU-Therapien
- Therapie-Abbruch bei Nicht-HU-IFN-Patienten (n = 2) wegen Hautquaddeln an der Einstichstelle
- Andere Hauttoxizitäten bei Nicht-HU-Therapie: Exanthem + Juckreiz (1), aktinische Keratose (1), Pityriasis (1), Erythrodermie (2) , Hautquaddeln an der Einstichstelle bei IFN (2)

Kontinuierliches dermatologisches Management von MPN-Patienten

Informationen für den Patienten

- Patienten benötigen eindeutige Informationen über mögliche Nebenwirkungen der Behandlung
- Patienten sollen angehalten werden, sich regelmäßig auf Hautsymptome untersuchen zu lassen und ihre Ärzte über verdächtige Beobachtungen zu informieren
- Patienten sollen insbesondere nach Beinverletzungen achtsam sein
- HU-Patienten sollen über Lichtschutz beraten werden:
 - Vermeidung von Sonnenlicht wenn möglich
 - Gebrauch von Sonnenschutzcreme mit Schutzfaktor 50

Kontinuierliches dermatologisches Management von MPN-Patienten

Untersuchungen der Haut

- Untersuchung des gesamten Körpers einmal jährlich
 - Insbesondere bei Patienten unter HU-Therapie
 - Untersuchungen zweimal jährlich bei Patienten mit vorangegangenen Haut-UE
- Im Zweifelsfall Überweisung des Patienten an einen Dermatologen zur weiteren Abklärung

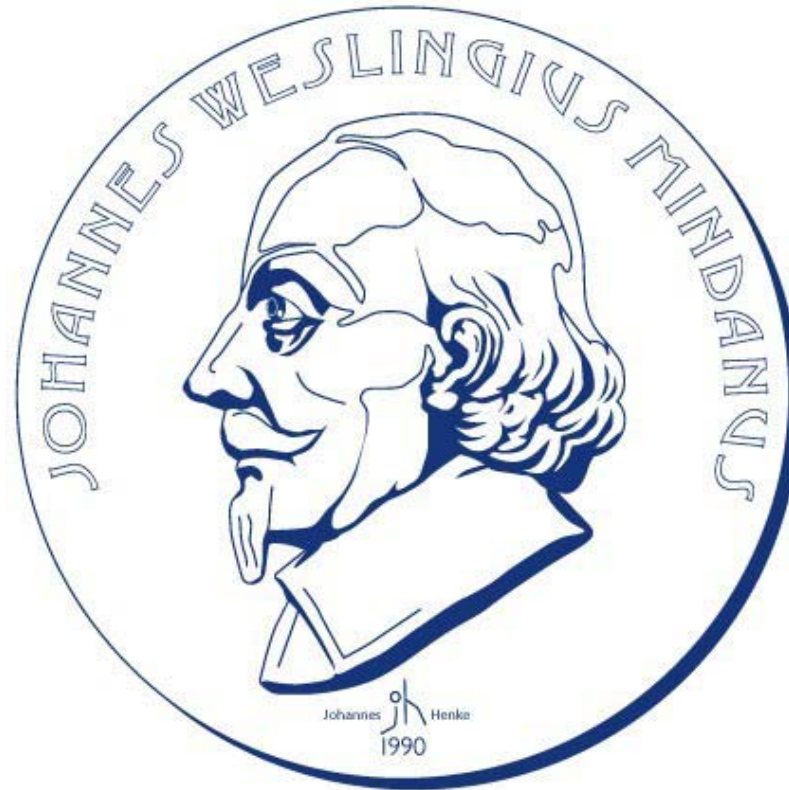
Zusammenfassung

- Haut-UE kommen bei verschiedenen Behandlungen unterschiedlich häufig vor
- Sie reichen von gutartigen und kosmetischen Veränderungen bis hin zu schwerwiegenden und schmerzhaften Ereignissen
- Die Kenntnis dieser Haut-UE kann zu einer frühzeitigeren Entdeckung, angemessenem Management und verbesserter Lebensqualität der Patienten führen

HU-Intoleranz bei MPN: Bedarf an interdisziplinärer Zusammenarbeit

Eine optimale Behandlung setzt eine enge Kommunikation zwischen behandelnden Dermatologen und Hämatologen voraus

- Verbessertes Verständnis zu auftretenden Hautmanifestationen (Dermatologe)
- Rechtzeitiges Erkennen einer HU-Intoleranz (Hämatologe)



Ich danke für Ihre Aufmerksamkeit