

Prinzipien der Chemotherapie

Chemotherapie-Nebenwirkungen und deren Behandlung

V. Hess^a, B. Biedermann^b, R. Herrmann^a

Einleitung

Die meisten Gewebe im menschlichen Körper werden dauernd durch Proliferation «junger» Zellen und durch Absterben (Apoptose) «alter» Zellen erneuert. Systemisch verabreichte Zytostatika hemmen die Zellproliferation und induzieren Apoptose, so dass bei jeder Chemotherapie potentiell auch gesundes Gewebe geschädigt wird, was sich durch Nebenwirkungen bemerkbar macht. Diese Nebenwirkungen konnten in den letzten 20 Jahren durch unterstützende Massnahmen und durch Weiterentwicklung von Medikamenten wesentlich vermindert werden. Weiterhin haben Zytostatika jedoch eine geringe **therapeutische Breite**. Um die angestrebte Wirkung zu erreichen, muss oft eine gewisse Toxizität in Kauf genommen werden, zumal vor der Therapie die *individuelle* Verträglichkeit für den einzelnen Patienten nicht vorausgesagt werden kann. Die häufigsten Nebenwirkungen onkologischer Therapien und deren Behandlung [1] sollten mitbetreuenden Ärzten von Krebspatienten bekannt sein. Sie werden im folgenden Text und in der Übersichtstabelle 1 zusammengefasst.

Knochenmarktoxizität

Das Knochenmark ist ein Gewebe mit hohem Zellumsatz, weshalb es bei den meisten Chemotherapien zu einer – im Normalfall reversiblen – Schädigung kommt. Die Knochenmarktoxizität ist für viele Chemotherapien dosislimitierend.

Leukopenie

Die *Neutropenie*, welche bei den meisten Chemotherapien ihr Maximum 7–10 Tage nach Therapiebeginn erreicht, führt zu erhöhter Infektanfälligkeit [2]. Bakterielle Infekte bei Patienten mit Neutrophilenzahlen $\leq 500 \times 10^6/L$ können innert Stunden zu einer lebensbedrohlichen Sepsis führen. Deshalb ist Fieber bei Patienten mit Neutropenie immer eine **Notfallsituation**, welche einer prompten Hospitalisation [3] zur intravenösen Verabreichung von Breitbandantibiotika (nach Abnahme von Blutkulturen) bedarf. In den letzten 20 Jahren konnte die Mortalität von febrilen Patienten mit Neutropenie – dank prompter intravenöser antibiotischer Therapie – von über 50% auf

unter 10% gesenkt werden. Eine Risikostratifizierung in «high risk» Patienten (Neutrophilenzahl $< 100 \times 10^6/L$, lange Neutropeniedauer [> 7 Tage], schlechter Allgemeinzustand) und «low risk» Patienten [4, 5], welche allenfalls ambulant antibiotisch behandelt werden könnten, wird in verschiedenen kontrollierten Studien untersucht, ist aber im klinischen Alltag noch nicht etabliert. Die prophylaktische Verabreichung von Granulozyten-Wachstumsfaktoren (G-CSF) bringt bei den meisten Standard Chemotherapiedosierungen, bei denen nur eine kurze Neutropenie von wenigen Tagen induziert wird, keinen sicheren Vorteil [6] und wird deshalb – nicht zuletzt wegen den sehr hohen Kosten – nicht routinemässig durchgeführt.

Fieber mit Neutropenie (syn. «neutropenic fever», «fever in neutropenia»): Körpertemperatur einmalig $> 38,5^\circ C$ oder $> 38,0^\circ C$ bei zwei Messungen im Abstand von 1 Std. bei einer Neutrophilenzahl $< 500 \times 10^6/L$ oder $< 1000 \times 10^6/L$ mit sinkender Tendenz.

Opportunistische Infekte bei mehrwöchiger **Lymphopenie** sind vor allem bei sehr intensiven oder speziell die T-Lymphozyten supprimierenden Chemotherapien (z.B. 2-CDA) und bei gleichzeitiger Steroidmedikation eine mögliche Komplikation. Bei entsprechenden Therapien sollte durch den behandelnden Onkologen die prophylaktische Verabreichung von Antibiotika (z.B. Trimethoprim als Pneumozyst-Prophylaxe, Fluconazol als Candida-Prophylaxe und ggf. Acyclovir als Herpes-Prophylaxe) erwogen werden.

Thrombopenie

Die therapieinduzierte Thrombopenie tritt etwa 10–20 Tage nach der Zytostatikaverabreichung auf und ist klinisch meist erst bei Werten $< 20 \times 10^9/L$ durch petechiale Blutungen an den Beinen und Schleimhäuten oder durch Nasen- und Zahnfleischbluten manifest. Thrombozytentransfusionen werden bei asymptomatischen Patienten bei Werten $< 10 \times 10^9/L$, bei Patienten mit Blutungstendenz (Petechien) oder mit Begleitproblemen (z.B. Fieber, Mukositis) bei Werten $< 20 \times 10^9/L$ empfohlen [7]. Der Patient muss bei tiefen Thrombozytenwerten instruiert werden, keine Medikamente, welche mit der Thrombozytenfunktion interferieren

^a Abteilung für Onkologie, Medizinische Universitätskliniken, Basel

^b Ergolzstrasse 44, CH-4414 Füllinsdorf

Korrespondenz:
Prof. Dr. med. R. Herrmann
Medizinische Universitätskliniken
Kantonsspital Basel
Petersgraben 4
CH-4031 Basel

rherrmann@uhbs.ch

einzunehmen (weder systemische noch lokale nicht-steroidale Antirheumatika / Salicylate).

Anämie

Viele Krebspatienten leiden an einer Anämie, welche meist multifaktorieller Ätiologie ist, bedingt durch das Grundleiden («Tumoranämie» oder «anemia of chronic disease»), Medikamententoxizität oder Radiotherapie, Knochenmarkinfiltration durch den Tumor, Blutverlust, Hämolyse, Eisenmangel oder Vitaminmangel. Durch Anämiesymptome (Müdigkeit, Anstrengungsintoleranz, Dyspnoe, Depression) verschlechtert sich die Lebensqualität der Patienten wesentlich, weshalb die Anämiediagnostik und -behandlung besonderer Aufmerksamkeit bedarf.

Die Chemotherapie-bedingte Anämie wurde vor allem bei platinhaltigen Therapien untersucht, welche in bis zu 40% der Fälle mit einer symptomatischen Anämie einhergehen. Erythrozytentransfusionen sind bei **symptomatischer** Anämie indiziert, wobei Symptome je nach Geschwindigkeit der Anämieentwicklung und je nach Komorbidität bei Hämoglobinwerten zwischen 80 und 100 g/L auftreten. Gleichzeitig sollten immer zusätzliche Anämieursachen, insbesondere Blutung, Vitamin- und Eisenmangel, ausgeschlossen werden. Da die meisten Erwachsenen ausreichende Eisenspeicher haben, ist es trotz des Chemotherapie-bedingten erhöhten Zellumsatzes nicht notwendig Eisenpräparate zu verabreichen.

Inzwischen ist in der Schweiz die Erythropoietin-Behandlung bei Patienten unter Chemotherapie kassenpflichtig, sofern der Hämoglobinwert unter 105 g/L fällt und noch für 2 weitere Monate eine Chemotherapie vorgesehen ist. Die Erythropoietinverabreichung [8] sollte begonnen werden bevor die Anämie symptomatisch ist, d.h. sobald unter Chemotherapie eine Anämie auftritt, in der Regel nach 3–6 Wochen. Da die Anämie nur bei etwa 50% der behandelten Patienten auf exogenes Erythropoietin anspricht, ist es sinnvoll, die Therapie nach 4–8 Wochen zu reevaluieren und bei fehlendem Ansprechen abzubrechen. Praktisch empfehlen wir initial mit einer Dosis von 10 000 E s.c. 3mal wöchentlich zu beginnen. Wenn nach 4 Wochen der Hämoglobinwert nicht um 5 g/L angestiegen ist, kann über weitere 4 Wochen ein Therapieversuch mit $3 \times 20\,000$ E/Woche unternommen werden. Wenn der Hämoglobinwert auch dann nicht um 5 g/L angestiegen ist, sollte die Therapie abgebrochen werden. Während einer Erythropoietinbehandlung sollte immer gleichzeitig ein Eisenpräparat verabreicht werden, da sonst – auch bei genügend grossen Eisenspeichern – ein funktioneller Eisenmangel auftritt.

Gastrointestinale Nebenwirkungen

Übelkeit und Erbrechen

Die einst obligate Nebenwirkung der meisten Zytostatika, das Erbrechen, ist in den letzten 10 Jahren dank besserer Antiemetika – insbesondere der Serotonin-Antagonisten – deutlich zurückgegangen [9]. Nicht alle Zytostatika sind gleich emetogen (Tab. 1). Die Mechanismen, die zu Übelkeit und Erbrechen führen sind vielfältig und werden nicht nur durch das Medikament, die Dosierung und Applikationsart, sondern auch durch Faktoren wie Angst und Anspannung oder frühere schlechte Erfahrungen mit Chemotherapien beeinflusst. Aufgrund des Zeitpunktes des Auftretens werden 3 verschiedene Phasen des Erbrechens im Zusammenhang mit Zytostatika unterschieden: das **akute** Erbrechen innerhalb der ersten 24 Stunden der Therapie, das **verzögerte** Erbrechen nach 2–7 Tagen und das **antizipatorische** Erbrechen vor der Chemotherapie.

Gegen das akute Erbrechen hoch emetogener Zytostatika sind die Serotonin-Antagonisten, in Kombination mit anderen antiemetisch wirksamen Substanzen – insbesondere Steroiden und Benzodiazepinen – sehr effektiv. Leider sind sie auch sehr teuer. An das verzögerte Erbrechen muss besonders nach Cisplatin-haltigen Therapien gedacht werden. Hier sind ebenfalls Steroide nützlich.

«Antizipatorisch» nennt man Erbrechen beim Gedanken an die möglichen Nebenwirkungen bereits vor Beginn einer Chemotherapie. Noch bis vor 10 Jahren – vor der Einführung der Serotonin-Antagonisten – war dies ein häufiges Problem. Aktuell beobachtet man antizipatorisches Erbrechen überwiegend bei Patienten, welche schlechte Erfahrungen bei einer früheren Therapie gemacht haben. Medikamentös lässt sich diese Form des Erbrechens nur schwer beeinflussen. Es werden vor allem Psychopharmaka (Benzodiazepine, Haloperidol) eingesetzt. Das Problem des antizipatorischen Erbrechens unterstreicht die Wichtigkeit einer wirksamen antiemetischen **Prophylaxe** vor jeder Chemotherapie.

Mukositis und Diarrhoe

Die gastrointestinale Schleimhaut, ebenfalls ein Gewebe mit hohem Zellumsatz, wird durch viele Zytostatika geschädigt. Klinisch manifestieren sich diese Schleimhautläsionen in erster Linie mit Schmerzen (enoral, beim Schlucken, Bauchkrämpfe) und mit Diarrhoe. Durch die Zerstörung der Schleimhautbarriere können pathogene Keime in die Blutbahn eindringen und zu systemischen Infektionen führen. Zeitlich fällt das Eintreten der Mukositis oft mit dem Beginn der Leukopenie zusam-

Tabelle 1: Nebenwirkungsprofile der wichtigsten Zytostatikagruppen.

	Myelotoxizität	gastrointestinale NW	Alopezie	Besonderes
Antimetabolite				
Methotrexat	+	Mukositis ++	(+)	Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz/Ergüssen Leukovorin-Rescue Hepatotoxizität
5-Fluorouracil Bolus mit Leukovorin kontinuierlich	++ +	Mukositis/Diarrhoe ++ ++	(+)	Wirkungsverstärkung durch Leukovorin Konjunktivitis Bei kontinuierlicher Gabe Hand-Fuss-Syndrom
Capecitabine	(+)	Mukositis/Diarrhoe ++	(+)	Hand-Fuss-Syndrom
Gemcitabine	++ (bei wöchentlicher Gabe gut steuerbar)	-	(+)	Fieber Exanthem Knöchelödeme (kumulativ) Leberenzymanstieg
Alkylantien				
Cyclophosphamid	++	Übelkeit/Erbrechen ++	Bei hoher Dosis	Hämorrhagische Zystitis (protektiv: Hydrierung + Mesna!)
Melphalan (per oral)	++ (Nadir spät!)	Übelkeit +	(+)	Selten Lungenfibrose
Platin-Verbindungen				
Cisplatin	++ (Anämie!)	Übelkeit / Erbrechen +++	(+)	Nephrotoxizität (i.v. Hydrierung) Neurotoxizität Ototoxizität
Carboplatin	+++	Übelkeit/Erbrechen ++	(+)	Deutlich geringere Nephrotoxizität als Cisplatin
Vincaalkaloide				
Vincristin	(+)	(+)	-	Neurotoxizität! +++
Vinorelbin	++ (bei wöchentlicher Gabe gut steuerbar)	+	(+)	Neurotoxizität ++
Taxane	+++	++	+++	Hypersensitivitätsreaktion Neurotoxizität Exanthem/ Nagelveränderungen Ödeme (Docetaxel) Kardiotoxizität (Paclitaxel)
Topoisomerase-Inhibitoren				
Anthrazykline	+++	++	+++	Kardiotoxizität (kumulativ)
Etoposid (VP-16)	+++	+	+++	
Irinotecan	++	Diarrhoe +++ (lebensbedrohlich)	+++	

+ wenig, ++ mässig, +++ stark

Intensität und Dauer der Nebenwirkungen hängen einerseits von der Dosis, andererseits von individuellen Patientenfaktoren ab

men, d.h. 7–10 Tage nach der Zytostatikaverabreichung. Medikamente, die eher zu Mukositis führen sind 5-Fluorouracil und Verwandte (z.B. Capecitabine), Methotrexat und Adriamycin. Die Kombination mit Strahlentherapie verstärkt die Mukositis im Strahlenfeld.

Prophylaktische Massnahmen bestehen in einer guten Mundhygiene und in der Verminderung der enoralen Durchblutung durch Eislutschen während (und 15 Minuten vor bis 15 Minuten nach) der Bolus-Verabreichung von 5-Fluorouracil. Therapeutische Massnahmen sind rein symptomatisch mit Analgetika, Hydrierung – bei Bedarf intravenös – und bei schweren Fällen parenteraler Ernährung. Gleichzeitige Infekte (Candida-Stomatitis oder Ösophagitis, Herpesläsionen) müssen gesucht und behandelt werden. Bei Patienten mit schwerer Mukositis ist auch mit anderen schweren Toxizitäten – insbesondere schwerer Myelotoxizität – zu rechnen. Sie müssen deshalb engmaschig überwacht werden. Bei Patienten mit Neutropenie erholen sich Schleimhautläsionen innert Tagen nach Normalisierung der Granulozytenzahl.

Die Mukositis im unteren Gastrointestinaltrakt kann zu schwerer, manchmal blutiger, Diarrhoe führen. Die Behandlung ist ebenfalls symptomatisch mit Hydrierung, Analgetika und Loperamid (1–2 Kps. Imodium® nach jedem flüssigen Stuhlgang) [10]. Besonders schwere, lebensbedrohliche Durchfälle können durch das beim Kolonkarzinom eingesetzte Irinotecan verursacht werden.

Alopezie

Die Chemotherapie-induzierte Alopezie bedeutet für viele Patienten eine erhebliche Belastung. Sie ist normalerweise **reversibel** mit erneutem Haarwuchs 1–2 Monate nach Therapieende. Die Patienten müssen vor Therapiebeginn über den zu erwartenden Haarausfall, in der Regel frühestens nach 2–4 Wochen Therapie, informiert sein. Eine Perücke sollte vor Beginn des Haarausfalles bestellt werden, damit Haarstruktur und Farbe möglichst dem Naturhaar entsprechend gewählt werden können. In der Schweiz werden die Kosten für eine Perücke im Sinne eines «Hilfsmittels» von der IV bzw. AHV übernommen.

Neurotoxizität

Die Neurotoxizität von **Vincristin** ist dosislimitierend. Sie manifestiert sich initial mit Parästhesien an den Händen und Füßen, die – sofern sie die Feinmotorik nicht behindern – noch nicht zur Dosisreduktion führen müssen und die nach Absetzen der Therapie meist re-

versibel sind. Daneben kann es auch zur autonomen Neuropathie mit Obstipation bis hin zum paralytischen Ileus oder Harnverhalt sowie zu Hirnnervenläsionen (Ptose, Optikus-Neuropathie) kommen. Der unter Vincristin seltene aber recht typische Unterkieferschmerz («jaw pain») ist wahrscheinlich ebenfalls Ausdruck der Neurotoxizität.

Die Neurotoxizität von **Cisplatin** kann ebenfalls dosislimitierend sein und äussert sich typischerweise in Socken- oder Handschuh-förmigen Sensibilitätsminderungen. Sie ist dosisabhängig und tritt bei einer kumulativen Dosis von 400 mg/m² auf. Die Ototoxizität ist oft bereits bei niedrigeren Dosen (ca. 200 mg/m²) in Form von Tinnitus und Hörverminderung manifest. Die Symptomatik kann sich Wochen bis Monate nach Therapieende noch verschlechtern.

Nach der Verabreichung von **Paclitaxel** muss ebenfalls eine dosisabhängige Neurotoxizität erwartet werden.

Die durch **Oxaliplatin** verursachten neurologischen Störungen wie Dysästhesien und Schlundkrämpfe treten vor allem bei Kälteexposition (z.B. beim Schlucken von kalten Getränken) auf.

Methotrexat kann nach intrathekaler Verabreichung und besonders bei gleichzeitiger Schädelbestrahlung zu einer chronischen Enzephalopathie (Leukenzephalopathie) mit Konzentrationsstörungen, Demenz, Somnolenz oder epileptischen Anfällen führen.

Nephrotoxizität

Das Schwermetall **Cisplatin** kann in den Nieren zu tubulären Nekrosen führen. Durch forcierte Hydrierung (etwa 3000 mL NaCl 0,9% / 24 h i.v.) mit hoher Urinausscheidungsrate (>100 mL/h) kann eine bleibende Tubulusschädigung meist verhindert werden. Die Nierenfunktion muss vor jedem Zyklus reevaluiert werden und die gleichzeitige Verabreichung anderer nephrotoxischer Substanzen (z.B. Aminoglykoside) sollte vermieden werden.

Kardiotoxizität

Anthrazykline führen dosisabhängig, kumulativ zu einer Herzinsuffizienz bedingt durch Kontraktionsschwäche und Ventrikeldilatation. Bei einer kumulativen Dosis von 500 mg/m² Doxorubicin oder von 900 mg/m² Epirubicin treten bei 1–2% der Patienten diese irreversiblen kardialen Schäden auf. Bei höheren kumulativen Dosen steigt der Prozentsatz der betroffenen Patienten exponentiell an. Bei älteren Patienten, bei Kindern und bei Patienten mit kardialen Vorerkrankungen kann die Kardiotoxi-

zität bereits bei niedrigeren Dosen auftreten. Hier sollte die linksventrikuläre Auswurfsfraktion vor Beginn der Therapie und vor jeder weiteren Gabe echokardiographisch gemessen werden. Bei einer Abnahme von >10% des Ausgangswertes sollte die Dosis reduziert bzw. die Therapie sistiert werden.

Quintessenz

- Fieber bei einem Patienten nach Chemotherapie ist immer eine Notfallsituation. In der Regel ist eine Spitaleinweisung indiziert.
- Anämiesymptome verschlechtern die Lebensqualität von Krebspatienten. Die therapeutische Erythropoietin-Verabreichung kann bei Chemotherapie-induzierter Anämie helfen.
- Erbrechen als Nebenwirkung der Chemotherapie ist dank besserer Antiemetika selten geworden.
- Nicht-steroidale Antirheumatika/Salicylate sind bei Patienten mit Thrombopenie kontraindiziert.
- Die Möglichkeit der Spermienkryokonservation muss mit jedem jungen Mann vor Beginn einer potentiell gonadotoxischen Chemotherapie besprochen werden. Für junge Frauen mit Kinderwunsch ist aktuell keine vergleichbare Alternative verfügbar.

Spättoxizität der Gonaden [11]

Das Problem einer möglichen posttherapeutischen Infertilität bzw. hormonellen Umstellung muss vor Therapiebeginn mit den Patienten besprochen werden. Junge Männer mit Kinderwunsch sollten auf die Möglichkeit der Spermienkryokonservierung aufmerksam gemacht werden, wobei zu bemerken ist, dass oft bereits vor Therapiebeginn aufgrund des Malignomleidens eine gestörte Spermio-genese bis hin zur Azoospermie bestehen kann. Ob es nach der Therapie zu einer Erholung der Gonadenfunktion kommt, hängt vom Alter, vom Geschlecht sowie von der Dosierung und Art der Chemotherapie ab. Die Alkylantien sind diejenige Zytostatikagruppe, welche am häufigsten mit irreversibler Gonadenschädigung einhergeht. Während 3–5 Jahre nach kurativer Therapie von Hodentumoren wieder über 50% der behandelten Männer fertil sind, sind es nach einer kurativen Therapie eines M. Hodgkin (COPP- oder MOPP-Schema) nur um die 10%. Ein Testosteronmangel tritt meist nicht auf. Bei Frauen ist die Entwicklung einer zytostatikabedingten Ovarialinsuffizienz altersabhängig: Unter 30jährige Patientinnen leiden nach einer der oben erwähnten Hodgkin-Therapien zu etwa 30% an einer permanenten Ovarialinsuffizienz, während ältere Frauen zu 60–80% davon betroffen sind. Dabei besteht immer auch ein Östrogenmangel, weshalb eine Hormonsubstitution meist indiziert ist.

Literatur

- 1 DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA. Cancer: Principles & Practice of Oncology, 6th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001; Chapter 55: 2869.
- 2 Pizzo PA. Fever in immunocompromised patients. *N Engl J Med* 1999;341:893–900.
- 3 Finberg RW, Talcott JA. Fever and neutropenia – how to use a new treatment strategy. *N Engl J Med* 1999;341:362–3.
- 4 Freifeld A, Marchigiani D, Walsh T, Chanock S, Lewis L, Hiemenz J, et al. A double-blind comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for low risk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 1999;341:305–11.
- 5 Kern WV, Cometta A, De Bock R, Langenaeken J, Paesmans M, Gaya H. Oral versus intravenous empirical antimicrobial therapy for fever in patients with granulocytopenia who are receiving cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 1999;341:312–8.
- 6 Ozer H, Armitage JO, Bennett CL, Crawford J, Demetri GD, Pizzo PA, et al. 2000 Update of recommendations for the use of hematopoietic Colony-Stimulating Factor: Evidence-based, clinical practice Guidelines. *J Clin Oncol* 2000;18:3558–85.
- 7 Schiffer CA, Anderson KC, Bennett CL, Bernstein S, Elting LS, Goldsmith M, et al. Platelet Transfusions for patients with cancer: Clinical practice Guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001;19:1519–38.
- 8 Del Mastro L, Venturini M, Lionetto R, Garrone O, Melioli G, Pasquetti W, et al. Randomized Phase III Trial evaluating the role of Erythropoietin in the Prevention of Chemotherapy-induced Anemia. *J Clin Oncol* 1997;15:2715–21.
- 9 Gralla RJ, Osoba D, Kris MG, Kirkbride P, Hesketh PJ, Chinnery LW, et al. Recommendations for the use of antiemetics: evidence-based, clinical practice Guidelines. *J Clin Oncol* 1999;17:2971–94.
- 10 Wadler S, Benson III AB, Engelking C, Catalano R, Field M, Kornblau SM, et al. Recommended Guidelines for the Treatment of Chemotherapy-induced diarrhea. *J Clin Oncol* 1998;16:3169–78.
- 11 D. Huhn, R. Herrmann. Medikamentöse Therapie maligner Erkrankungen, 4. Auflage. Urban & Fischer; 2001: S. 90ff.