

AMB 1999, 33, 41

## Unerwünschte Wirkungen von Zytostatika

Die heute in der Tumorthherapie eingesetzten zytostatisch wirksamen Medikamente entstammen unterschiedlichen Substanzgruppen. Neben der Einteilung nach Substanzklassen mit Untergruppen und Einzelsubstanzen (s. Tab. 1) werden Zytostatika auch eingeteilt nach ihrer Wirkung auf den Zellzyklus in phasenspezifische (wirken nur während bestimmter Phasen des Zellzyklus), zyklusspezifische (erfassen alle Phasen des Zellzyklus außer der G<sub>0</sub>-Phase) und zyklusunspezifische (erfassen auch Zellen in der G<sub>0</sub>-Phase) Wirkstoffe bzw. nach ihren Wirkungen auf "kritische Zielmoleküle" (DNS, DNS-Synthese, RNS, Protein) (1).

Zytostatika sind Medikamente mit sehr geringem therapeutischem Index. Häufigkeit und Schweregrad ihrer unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) werden von verschiedenen Faktoren (z.B. Dosisintensität, d.h. applizierte Dosis pro Zeiteinheit, Applikationsform, zeitliche Abfolge der Applikation, Applikation als Mono- oder Polychemotherapie, Patientenmerkmale) bestimmt. Genaue Kenntnisse sind eine wichtige Voraussetzung, um UAW zu vermeiden bzw. zu verringern und somit Zytostatika in optimaler Dosierung sicher einzusetzen; diese betreffen die pharmakokinetischen (insbesondere Biotransformation und Elimination) sowie pharmakodynamischen Eigenschaften der Zytostatika (2-5), ihre möglichen Interaktionen mit gleichzeitig verabreichten Pharmaka (6, 7), aber auch die Berücksichtigung von Patientenmerkmalen, z.B. Leber- und Nierenfunktion, Knochenmarkreserve, vorausgegangene Chemo- und/oder Strahlentherapie, Begleiterkrankungen und die weitere Medikation (8, 9). Allerdings sind viele UAW der Zytostatika prinzipiell nicht zu vermeiden, da sie aus den pharmakologischen Wirkungen resultieren, z.B. zytotoxische Effekte durch Beeinträchtigung der DNS-, RNS- und/oder Proteinsynthese, Hemmung der Zellteilung, Auslösung von Apoptose. Die UAW können anhand ihres zeitlichen Auftretens unterteilt werden in *sofort, früh, verzögert auftretende UAW* und *Spätschäden*, die sich in der Regel erst nach Monaten bis Jahren manifestieren (4, 10; vgl. AMB 1983, 17, 57). In den Tab. 2A bis 2C sowie Tab. 3 sind die häufigen UAW zusammengestellt und zusätzlich seltene dann erwähnt, wenn sie eine besondere klinische Bedeutung haben (11). Wegen des großen Umfangs

der Daten werden die Tab. 2C und 3 in der nächsten Ausgabe des AMB veröffentlicht. Myelosuppression und Schädigung der Schleimhäute im Bereich der Mundhöhle (Stomatitis) bzw. des Gastrointestinaltrakts (Mukositis) sind Folgen der antiproliferativen Wirkungen von Zytostatika auf normale Körperzellen mit hoher Teilungsrate (Tab. 2A). Schweregrad und Dauer dieser früh auftretenden UAW bestimmen die Intervalle, in denen Zytostatika verabreicht werden können. Sie sind abhängig vom Wirkungsmechanismus und Angriffspunkt der Zytostatika im Zellzyklus. So gibt es schnell einsetzende und rasch reversible Schädigungen nach S-Phase-spezifischen Zytostatika (z.B. Antimetaboliten) bzw. verzögert auftretende und gelegentlich lang anhaltende Schädigungen nach zyklusunspezifischen Zytostatika, die auch Zellen in der G<sub>0</sub>-Phase erfassen (z.B. Alkylsulfonate). Bei den verzögert auftretenden UAW sind insbesondere toxische Effekte auf spezielle Organe (z.B. Kardio-, Neuro-, Nephro- und pulmonale Toxizität; Tab. 2B) zu beachten (12-17), die neben der Myelosuppression häufig dosislimitierend sind und bei Überschreiten einer kumulativen Gesamtdosis des jeweiligen Zytostatikums schwere, mitunter irreversible Organschäden zur Folge haben. Bei allen Zytostatika muß aufgrund des Wirkungsmechanismus mit embryotoxischen Wirkungen gerechnet werden. Eine Chemotherapie muß im 1. Trimenon der Schwangerschaft grundsätzlich vermieden werden und sollte bei Tumorerkrankungen, bei denen primär eine Chemotherapie indiziert ist, erst im 2. Trimenon begonnen werden (18).

Um UAW frühzeitig zu erkennen und ggf. die Dosierung von Zytostatika rechtzeitig individuell anpassen zu können, sind *Kontrolluntersuchungen* erforderlich (Blutbild mit Leukozyten, Differentialblutbild, Thrombozyten, Erythrozyten; Überprüfen der Leber-/Nierenfunktion, Elektrolyte, Harnsäure und ggf. auch Gerinnungsparameter). Der Umfang begleitender Untersuchungen (z.B. Echokardiographie, Lungenfunktion, Audiometrie, neurologische Untersuchung) richtet sich nach der Art der Behandlung und der spezifischen Toxizität der verwendeten Substanzen.

Basierend auf den langjährigen Erfahrungen mit Zytostatika wurden *supportive Therapiekonzepte* entwickelt (19-23), z.B. antiemetische Therapie (s. AMB 1997, **31**, 93 und Tab. 3), Behandlung der Chemotherapie-induzierten Diarrhö (s. AMB 1998, **32**, 1), empirische antimikrobielle Therapie bei Neutropenie mit Fieber (s. AMB 1996, **30**, 9) sowie Prä- und Posthydratation kombiniert mit osmotischer Diurese bei Cisplatin. Diese

Maßnahmen haben ebenso wie das Beachten spezieller Organtoxizitäten und das Einhalten kumulativer Gesamtdosen wesentlich dazu beigetragen, die UAW zu verringern und die Akzeptanz der Chemotherapie durch den Patienten zu verbessern. Die Intensivierung der Standard-Chemotherapie und der zunehmende Einsatz der Hochdosis-Chemotherapie haben das Interesse verstärkt auf zytoprotektive sowie sog. "Rescue"-Substanzen gelenkt (s. AMB 1998, **32**, 21 und 1999, **33**, 6). Durch sie sollen normale Zellen, nicht aber die Tumorzellen, vor zytotoxischen Effekten geschützt und dadurch die Chemotherapie in der geplanten Dosisintensität bzw. in den gewünschten Zeitintervallen ermöglicht werden. Als etablierte zytoprotektive bzw. "Rescue"-Substanzen gelten heute hämatopoetische Wachstumsfaktoren, Mesna und Kalziumfolinat (24-28). Andere Substanzen (z.B. Amifostin, Dexrazoxan) befinden sich noch in klinischer Erprobung (14, 28).

#### Literatur

1. Osieka, R., und Efferth, T.: In: Kompendium internistische Onkologie. Schmoll, H.-J., Höffken, K., Possinger, K. (Hrsg.). Springer, Berlin, 1996.
2. Chabner, B.A., et al.: In: The Pharmacological Basis of Therapeutics. Hardman, J.G., Limbird, L.E., Molinoff, P.B., Ruddon, R.W., Gilman, A.G. (Hrsg.). McGraw-Hill, New York, 1996.
3. Powis, G.: Cancer Treat. Rev. 1982, **9**, 521.
4. Perry, M.C.: Semin. Oncol. 1982, **9**, 1.
5. Kintzel, P.E., und Dorr, R.T.: Cancer Treat. Rev. 1995, **21**, 33.
6. Balis, F.M.: Clin. Pharmacokinet. 1986, **11**, 223.
7. Illiger, H.-J., und Bornmann, L.: In: Kompendium internistische Onkologie. Schmoll, H.-J., Höffken, K., Possinger, K. (Hrsg.). Springer, Berlin, 1996.
8. Gurney, H.: J. Clin. Oncol. 1996, **14**, 2590.
9. Balducci, L., und Extermann, M.: Cancer 1997, **80**, 1317.
10. Cerny, T., et al.: Schweiz. Med. Wochenschr. 1990, **120**, 1353.
11. Ludwig, W.-D.: In: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Müller-Oerlinghausen, B., Lasek, R., Munter, K.-H., Düppenbecker, H. (Hrsg. für Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft). G. Fischer, Stuttgart, 1999 (im Druck).
12. Basser, R.L., und Green, M.D.: Cancer Treat. Rev. 1993, **19**, 57.
13. Hochster, H., et al.: Curr. Opin. Oncol. 1995, **7**, 304.
14. Singal, P.K., und Iliskovic, N.: N. Engl. J. Med. 1998, **339**, 900.
15. Cerny, T., und Meier, C.: Schweiz. Med. Wochenschr. 1989, **119**, 1137.
16. Patterson, W. P., und Reams, G.P.: Semin. Oncol. 1992, **19**, 521.
17. Kreisman, H., und Wolkove, N.: Semin. Oncol. 1992, **19**, 508.
18. Spielmann, H., et al.: Arzneiverordnung in Schwangerschaft und Stillzeit. G. Fischer, Stuttgart, 1997.
19. Hesketh, P.J., et al.: J. Clin. Oncol. 1997, **15**, 103.
20. Antiemetic Subcommittee of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer: Ann. Oncol. 1998, **9**, 811.
21. Wadler, S., et al.: J. Clin. Oncol. 1998, **16**, 3169.

22. Solide Tumoren. In: Therapie-Empfehlungen der Internistischen Onkologie. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) (Hrsg.). Zuckschwerdt, München, 1998.
23. Bokemeyer, C., et al.: In: Kompendium internistische Onkologie. Schmoll, H.-J., Höffken, K., Possinger, K. (Hrsg.). Springer, Berlin, 1996.
24. ASCO Ad Hoc Colony-Stimulating Factor Guidelines Expert Panel: J. Clin. Oncol. 1994, **12**, 2471.
25. ASCO Ad Hoc Colony-Stimulating Factor Guidelines Expert Panel: J. Clin. Oncol. 1996, **14**, 1957.
26. Schuchter, L.M.: Oncology 1997, **90**, 505.
27. Trotti, A.: Curr. Opin. Oncol. 1997, **9**, 569.
28. Phillips, K.-A., und Tannock, I.F.: J. Clin. Oncol. 1998, **16**, 3179.
29. Küpfer, A., et al.: Lancet 1994, **343**, 763.
30. Bertelli, G.: Drug Saf. 1995, **12**, 245.

**Tabelle 1**  
**Einteilung der Zytostatika entsprechend dem**  
**Anatomical-Therapeutic-Chemical-Klassifikationssystem (ATC) der WHO**

<p><b>Alkylierende Substanzen</b></p> <p><i>Stickstofflost-Derivate:</i> Cyclophosphamid, Chlorambucil, Melphalan, Ifosfamid, Trofosfamid, Bendamustin</p> <p><i>Alkylsulfonate:</i> Busulfan, Treosulfan</p> <p><i>Ethylenimine:</i> Thiotepa</p> <p><i>Nitrosohamstoffe:</i> Carmustin, Lomustin, Nimustin</p>
<p><b>Antimetabolite</b></p> <p><i>Folsäure-Analoga:</i> Methotrexat</p> <p><i>Purin-Analoga:</i> 6-Mercaptopurin, Thioguanin, Pentostatin, Fludarabin, Cladribin</p> <p><i>Pyrimidin-Analoga:</i> Cytarabin, Fluorouracil, Gemcitabin</p>
<p><b>Pflanzliche Alkaloide und sonstige Naturprodukte</b></p> <p><i>Vinca-Alkaloide und Analoga:</i> Vinblastin, Vincristin, Vindesin, Vinorelbin</p> <p><i>Podophylloxin-Derivate:</i> Etoposid, Teniposid</p> <p><i>Taxane:</i> Paclitaxel, Docetaxel</p>
<p><b>Zytotoxische Antibiotika und verwandte Substanzen</b></p> <p><i>Aktinomycine:</i> Dactinomycin (Actinomycin D)</p> <p><i>Anthrazykline und verwandte Substanzen:</i> Doxorubicin, Daunorubicin, Epirubicin, Idarubicin, Mitoxantron</p> <p><i>Sonstige zytotoxische Antibiotika:</i> Bleomycin, Plicamycin, Mitomycin C</p>
<p><b>Sonstige Antineoplastika</b></p> <p><i>Platin-Verbindungen:</i> Cisplatin, Carboplatin</p> <p><i>Methylhydrazine:</i> Procarbazin</p> <p><i>Camptothecin (CPT)-Derivate:</i> Irinotecan, Topotecan</p> <p><i>Sonstige Zytostatika:</i> Amsacrin, L-Asparaginase, Altretamin, Hydroxycarbamid, Miltefosin, Dacarbazin, Estramustinphosphat</p>

**Tabelle 2A**  
**Sofort und früh auftretende unerwünschte Arzneimittelwirkungen zytostatischer Medikamente (während oder wenige Stunden bis Wochen nach Applikation)**

Organsystem/ Symptomatik	Medikament	Besonderheiten/prophylaktische oder therapeutische Maßnahmen
<b>Blut und Knochenmark</b>		
Leukopenie	Fast alle Zytostatika; gering oder fehlend bei Vincristin, Bleomycin, L-Asparaginase. Evtl. prophylaktische Gabe von G- oder GM-CSF (s. AMB 1998, 32, 1)	
Thrombopenie	Bei den meisten Zytostatika, gering bzw. fehlend bei Vincristin	Prophylaktische Thrombozyten-Gabe bei Werten unter 10000/ $\mu$ l; bei Zeichen der hämorrhagischen Diathese oder anderen Befunden mit erhöhtem Blutungsrisiko (Fieber, Mukositis, Hyperleukozytose, DIC, Antikoagulationstherapie); Substitution auch bei höheren Werten indiziert (s. AMB 1997, 31, 62)
Anämie	Besonders bei Cisplatin, Topotecan	evtl. Prophylaxe der durch Cisplatin-Therapie induz. Anämie durch Gabe von Erythropoietin (s. AMB 1998, 32, 55)
Hämolytische Anämie	Fludarabin (selten)	s. AMB 1996, 30, 30
Blutgerinnungs- und Fibrinolysestörungen	L-Asparaginase	Synthesestörung; regelmäßige Kontrollen, ggf. Substitution (gefrorenes Frischplasma)
<b>Gastrointestinaltrakt und Leber</b>		
Übelkeit/Erbrechen	s. Tabelle 3 (AMB 1999, 33, 52)	Prophylaxe und Therapie der Übelkeit und des Erbrechens abhängig vom Zeitpunkt des Auftretens, emetogenem Potential der Zytostatika und individuellen Risikofaktoren des Patienten (19,20; s. AMB 1997, 31, 93)
Mukositis	Methotrexat, Cytarabin, Fluorouracil, Anthrazykline, Mitoxantron, Thiotepa, Etoposid, Dactinomycin, Bleomycin, Mitomycin C, Amsacrin	Antidot nach Therapie mit mittelhoch- und hochdosiertem Methotrexat: Kalziumfolinat; Kryotherapie zur Prophylaxe der Fluorouracil-induzierten Stomatitis (s. AMB 1991, 25, 67)
Diarrhö	Melphalan (Hochdosis), Thiotepa, Methotrexat, Fluorouracil (5-FU), Anthrazykline, Mitoxantron, Etoposid, Dactinomycin, Cisplatin, Carboplatin, Irinotecan, Topotecan, Estramustinphosphat	diätetische Maßnahmen, symptomatische Behandlung mit Loperamid oder Octreotid (s. AMB 1999, 33, 7); Irinotecan: s. auch unter Tab. 2A (Forts. 2) Allgemeinsymptome: Akutes cholinerges Syndrom
Abdomin. Schmerzen	Thiotepa, Vinca-Alkaloide, Dactinomycin, Cisplatin, Carboplatin, Topotecan	
Leberfunktionsstörung	Carmustin, Methotrexat, 6-Mercaptopurin, Cytarabin, Dactinomycin, Idarubicin, Plicamycin, Irinotecan (geringer Topotecan)	Amsacrin, Estramustinphosphat, L-Asparaginase
"Veno-occlusive disease" (VOD)	Selten nach Cyclophosphamid, Melphalan oder anderen Alkylanzien, Busulfan, Carmustin, Mitomycin C	Meist im Rahmen einer Hochdosis-Therapie
<b>Haut</b>		
Alopecie	Cyclophosphamid, Ifosfamid, Cytarabin (Hochdosis), Vincristin, Vindesin, Vinorelbin, Etoposid, Paclitaxel, Docetaxel, Dactinomycin, Anthrazykline, Mitoxantron, Bleomycin, Mitomycin C, Topotecan, Irinotecan, Amsacrin	
Hyperpigmentierung	Busulfan	
"Hand-Fuß-Syndrom"	selten Cytarabin, Fluorouracil	
Photosensibilität	Methotrexat, Pentostatin, Fluorouracil (selten)	
Exanthem	Pentostatin, Cytarabin (Hochdosis), Gemcitabin, Fluorouracil, Docetaxel, Bleomycin	Sofortmaßnahmen: b. Verdacht auf Para-/Extravasat, Injektion/Infusion sofort abbrechen; Nadel belassen; System erneuern; 3-5 ml Blut aspirieren und werfen, um Restmengen von Zytostatika lokal zu entfernen; Versuch
Nekrosen und Ulzerationen nach Extra- und/oder Paravasat	Fluorouracil (selten), Vinblastin, Vincristin, Vinorelbin, Etoposid, Teniposid, Paclitaxel, Dactinomycin, Doxorubicin, Epirubicin, Idarubicin, Mitoxantron (selten), Bleomycin, Mitomycin C, Cisplatin, Carboplatin, Amsacrin, Dacarbazin	d. Aspiration des Extra-/Paravasats sowie entstandener Blasen mit einer dünnen Nadel; lokale Gabe des Antidots und ggf. Kälte- bzw. Wärmeapplikation; lokalen Druck vermeiden. Empirische Empfehlungen für spezielle substanzabhängige Lokalmaßnahmen bei (30)
Reaktion an der Injektionsstelle	Carmustin, Cladribin, Vinorelbin, Estramustinphosphat	Bei rascher Infusion von Carmustin
<b>Respirationstrakt</b>		
Interstit. Pneumonitis	Methotrexat, Procarbazin	
Lungenödem, ARDS	Cytarabin (selten bei hoher Dosis), Gemcitabin	Gabe von Diuretika und hochdosiert Kortikosteroide (s. AMB 1998, 32, 47)

**Tabelle 2A (Forts. 1)**  
**Sofort und früh auftretende unerwünschte Arzneimittelwirkungen zytostatischer Medikamente (während oder wenige Stunden bis Wochen nach Applikation)**

Organsystem/ Symptomatik	Medikament	Besonderheiten/prophylaktische oder therapeutische Maßnahmen
<b>Herz- und Kreislaufsystem</b>		
Hypotension	Etoposid, Topotecan	Bei zu schneller i.v.-Gabe
Kardiotoxizität	Fluorouracil, Anthrazykline, Amsacrin, Estramustinphosphat	Akute Kardiotoxizität überwiegend Rhythmusstörungen, selten akute Linksherzinsuffizienz, Ischämie (s. AMB 1987,21,62 und 1988,22,31); bei Estramustinphosphat Herzinsuffizienz, Ischämie s. AMB 1998,32,21
Herzrhythmusstörungen	Cyclophosphamid und Ifosfamid (hochdosiert), Pentostatin, Fluorouracil, Gemcitabin, Vinca-Alkaloide, Taxane, Anthrazykline, Bleomycin, Cisplatin, Irinotecan, Amsacrin	
Herzinsuffizienz	Ifosfamid (hochdosiert)	
Ödeme	Docetaxel	Prophylaxe: z.B. Dexamethason per os 5 Tage vor Docetaxel beginnen; Therapie: Diuretika
<b>Niere und Harnwege</b>		
Nephrotoxizität/Niereninsuffizienz	Ifosfamid, Carmustin, Lomustin, Methotrexat, Cisplatin, Gemcitabin, Topotecan	Hyperhydratation und Harnaalkalisierung (pH $\geq 7$ ) nach hochdosierter Gabe von Methotrexat; Methotrexat-Spiegelbestimmungen; evtl. Amifostin zum Schutz vor kumulativer Nephrotoxizität durch Cisplatin nach Therapie solider Tumoren (Keimzelltumoren ausgenommen) (s. AMB 1997,31,6)
Hämaturie, Proteinurie	Gemcitabin	Hämolytisch-urämisches Syndrom mit mikroangiopathischer hämolytischer Anämie, Nierenversagen, Thrombozytopenie, ZNS-Störungen und arterieller Hypertonie; Nachweis von Fragmentozyten im Blutausstrich
Mikroangiopathische hämolytische Anämie	Mitomycin C (bis Monate nach Therapie)	Vorbeugung durch ausreichende Hydratation und Gabe von Mesna bei Ifosfamid-, höher dosierter Cyclophosphamid- ( $\geq 1000 \text{ mg/m}^2$ ) oder Langzeittherapie mit Oxazaphosphorinen (s. AMB 1993,27,12)
Hämorrhagische Zystitis	Cyclophosphamid, Ifosfamid	
<b>Zentrales Nervensystem, neurologisch bzw. psychiatrisch</b>		
Aseptische Meningitis	Methotrexat	Nach intrathekaler Applikation
Neurotoxizität	Nach hochdosierter Therapie mit Cytarabin, Pentostatin, Fludarabin, Cladribin	
Enzephalopathie	Ifosfamid, Methotrexat, Fluorouracil (selten), L-Asparaginase	Häufig schnell reversibel; bei Ifosfamid Prophylaxe durch fraktionierte Gabe sowie Therapie und Prophylaxe durch Gabe von Methylfenblau i.v. möglich (29)
Akut zerebell. Syndr.	Cytarabin (Hochdosis), Fluorouracil	
Zerebr. Krampfanfälle	Amsacrin	
Kopfschmerzen	Topotecan	
Hirnerg. Psychosyndr.	Ifosfamid (selten)	Meist reversibel
<b>Sensorisches System</b>		
Konjunktivitis	Cytarabin	Vorbeugende Gabe kortikoidhaltiger Augentropfen
Ototoxizität	Cisplatin, geringer auch Carboplatin	Audiogramm vor und regelmäßig während der Therapie
Geschmacksstörungen	Docetaxel, Gemcitabin, Bleomycin	
<b>Metabolische und endokrine Störungen</b>		
Hyperurikämie	Alkylanzien, Anthrazykline, gelegentlich auch andere Zytostatika	Insbesondere bei rasch proliferierenden, chemosensitiven Tumoren und/oder großer Tumormasse (z.B. akute Leukämien, maligne Lymphome, Keimzelltumoren, kleinzelliges Bronchialkarzinom); Prophylaxe: ausreichende Hydratation, Alkalisierung des Urins, Allopurinol
Hyperglykämie	L-Asparaginase	
Elektrolytstörungen	Cisplatin ( $\text{Mg}^{2+}\downarrow$ , $\text{Ca}^{2+}\downarrow$ , $\text{Na}^+\downarrow$ , $\text{K}^+\downarrow$ , Phosphat $\downarrow$ )	Elektrolytkontrollen und Substitution
Salz-/Wasserretention	Estramustinphosphat	

**Tabelle 2A (Forts. 2)**  
**Sofort und früh auftretende unerwünschte Arzneimittelwirkungen zytostatischer Medikamente (während oder wenige Stunden bis Wochen nach Applikation)**

Organsystem/ Symptomatik	Medikament	Besonderheiten/prophylaktische oder therapeutische Maßnahmen
<b>Allgemeinsymptome</b>		
Schwäche, Müdigkeit	Pacitaxel, Docetaxel, Procarbazin, Topotecan, Irinotecan; seltener Fludarabin, Gemcitabin, Dactinomycin, Mitoxantron, Mitomycin C	
Fieber, Schüttelfrost	Bleomycin, Cladribin, Gemcitabin, Topotecan, L-Asparaginase. Evtl. prophylaktische Gabe von Paracetamol	
"Ara-C-Syndrom"	Cytarabin	Fieber, Myalgien, Knochenschmerzen, Exanthem, Konjunktivitis; Therapie: Steroide
Akut. Cholinerg. Syndr.	Irinotecan	Durch Hemmung der Azetylcholinesterase; Vorbehandlung mit Atropin s.c.
Knochenschmerzen, Myalgien, Arthralgien	Cyclophosphamid, Fluorouracil, Pentostatin, Cladribin, Gemcitabin, Pacitaxel, Docetaxel	
Allergie/Anaphylaxie, Überempfindlichkeitsreaktionen	Pacitaxel, Docetaxel, L-Asparaginase, Pentostatin, Vepesid	Prophylaxe der Überempfindlichkeitsreaktionen auf Taxane mit Dexamethason, Diphenhydramin und H <sub>2</sub> -Antagonisten
Alkoholintoleranz	Procarbazin ("Antabus"-Effekt)	

**Tabelle 2B**  
**Verzögert auftretende unerwünschte Arzneimittelwirkungen zytostatischer Medikamente (Wochen bis Monate nach Applikation)**

Organsystem/ Symptomatik	Medikament	Besonderheiten/prophylaktische oder therapeutische Maßnahmen
<b>Blut und Knochenmark</b> Leuko-, Thrombopenie	Busulfan, Carmustin, Lomustin	Verzögerte und eventuell anhaltende Myelosuppression
<b>Gastrointestinaltrakt</b> "Veno-occlusive disease" (VOD)	Selten nach Cyclophosphamid, Melphalan oder anderen Alkylanzien, Busulfan, Carmustin, Mitomycin C	Meist im Rahmen einer Hochdosis-Therapie; vgl. Tab. 2A
<b>Respirationstrakt</b> Interstit. Pneumonitis Lungenfibrose	Carmustin, Lomustin, Bleomycin, Mitomycin C; selten nach Melphalan, Chlorambucil und Cyclophosphamid Busulfan, Carmustin, Lomustin, Methotrexat (selten), Bleomycin. Bei ersten Hinweisen auf pulm. Toxizität Busulfan, Carmustin, Bleomycin absetzen. Nach folgenden kumulativen Gesamtdosen ist mit erhöhter pulm. Toxizität zu rechnen: Carmustin 1200-1400 mg/m <sup>2</sup> , Lomustin: 600-1240 mg/m <sup>2</sup> , Bleomycin: 400-500 mg/m <sup>2</sup> (s. AMB 1986, 20, 59)	
<b>Herz- und Kreislaufsystem</b> Kardiomyopathie	Cyclophosphamid (Hochdosis), Doxorubicin, Daunorubicin, Idarubicin, Mitoxantron. Abhängig von der kumulativen Gesamtdosis der Anthrazykline/Mitoxantron, deren Grenzwerte nicht überschritten werden dürfen: Doxorubicin und Daunorubicin: 550 mg/m <sup>2</sup> , Epirubicin: 900-1000 mg/m <sup>2</sup> , Idarubicin: 120 mg/m <sup>2</sup> , Mitoxantron 160 mg/m <sup>2</sup> . Toxische Spitzenspiegel vermeiden	
<b>Zentrales Nervensystem, neurologisch bzw. psychiatrisch</b> Periph. Polyneuropathie, autonom. Neurop. Depression	Vincristin (häufig), Paclitaxel, Procarbazin, Cisplatin. Seltener: Vinblastin, Vindesin, Vinorelbin, Docetaxel, Carboplatin; vgl. AMB 1989, 23, 85 Procarbazin	
<b>Reproduktives System</b> Amenorrhö, Ovarialdysfunktion Azoospermie	Cyclophosphamid, Melphalan, Busulfan, Thiotepa, Carmustin, Lomustin, Methotrexat, Vinca-Alkaloide, Etoposid, Procarbazin; vgl. AMB 1988, 22, 70 Cyclophosphamid, Chlorambucil, Busulfan, Thiotepa, Carmustin, Lomustin, Methotrexat, Vinca-Alkaloide, Etoposid, Bleomycin, Procarbazin; vgl. AMB 1988, 22, 70	
<b>Immunsuppression</b> Cyclophosphamid, Chlorambucil, weitere Alkylanzien, Methotrexat, 6-Mercaptopurin, Thioguanin, Pentostatin, Fludarabin, Cladribin, Cytarabin, Anthrazykline, Procarbazin. Nach Fludarabin und Cladribin insbesondere langfristige Suppression (u.U. mehrere Jahre) der zellulären Immunität (CD4-Zellzahl erniedrigt); nach Cytarabin vorwiegend humorale Immunsuppression		