

# Grundlagen der systemischen Therapie

C. Doehn, E. Huland, T. Jäger, D. Jocham, S. Krege, H. Rübben, N. Schleucher, S. Seeber, U. Vanhoefner

- 6.1 Neue Konzepte der systemischen Therapie – 55
- 6.2 Hinweise zur Prophylaxe und Therapie von Komplikationen der Chemotherapie – 58
- 6.3 Nebenwirkungen bei Immuntherapie und deren Behandlung – 82

## 6.1 Neue Konzepte der systemischen Therapie

N. Schleucher, U. Vanhoefner, S. Seeber

### 6.1.1 Einleitung

Die Möglichkeiten einer systemischen Therapie maligner Erkrankungen – außerhalb der zytostatischen Chemotherapie – sind in den letzten Jahren deutlich erweitert worden. Dazu haben insbesondere neue Erkenntnisse zur molekularen Pathogenese von Tumorerkrankungen beigetragen. Von besonderem Interesse sind Strategien, die in Prozesse der tumorassoziierten Neoangiogenese oder der neoplastischen Wachstumsregulation eingreifen.

### 6.1.2 Strategien der Antiangiogenese

Tumoren bis zu einer Größe von 5 mm benötigen zu ihrer Ernährung keine Gefäße, sondern ernähren sich durch Diffusion. Oberhalb dieser Größe ist eine Gefäßversorgung zur Sicherung der Tumorphomöstatase erforderlich. Auf Stimuli wie beispielsweise Hypoxie, Hypoglykämie oder Azidose sezernieren Tumorzellen den »vascular endothelial growth factor« (VEGF), der über den VEGF-Rezeptor (VEGF-R) eine Aktivierung und Aussprossung von Kapillarendothelien induziert. Mit Hilfe weiterer Faktoren, u. a. den Metalloproteasen, interagieren die aktivierten Endothelien mit der umgebenden Matrix und erreichen so den Tumorzellverband.

Andere Faktoren, z. B. »fibroblast growth factor«, bewirken eine Stabilisierung des Gefäßes über eine entsprechende Fibroblastenstimulation. Die Möglichkeiten zur Blockade der VEGF-/VEGF-R-induzierten Signaltransduktion sind die Applikation von neutralisierenden VEGF-Antikörpern, z. B. Bevacizumab, Anti-VEGF-Aptameren, zirkulierenden VEGF-Rezeptoren, z. B. VEGF-Trap und von Tyrosinkinaseinhibitoren, die als kompetitive Antagonisten zur ATP-Bindung an der intrazellulären Domäne des VEGF-R wirken. Die Angiogeneseinhibition ist insbesondere beim Nierenzellkarzinom eine interessante und erfolgversprechende Option, da durch den Funktionsverlust des von-Hippel-Lindau-Gens bei klarzelligen Nierenzellkarzinomen eine Überexpression von VEGF und PDGF (»platelet derived growth factor«) induziert wird (Gnarra et al. 1994, 1996; Mukhopadhyay et al. 1997).

Als eine der ersten Substanzen wurde Semaxanib (SU5416), ein Tyrosinkinaseinhibitor der VEGF-medierten Angiogenese, an 29 Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom untersucht (Kuenen et al. 2003). Objektive Remissionen nach den WHO-Kriterien wurden nicht beobachtet, die Rate an Erkrankungsstabilisierungen lag bei 25%. Der oral verfügbare VEGF-Tyrosinkinaseinhibitor Valatinib (PTK787/ZK222584) wurde im Rahmen einer Phase-I-Studie an 45 Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom untersucht. Dosislimitierende Toxizitäten waren Kopfschmerzen und Hypertension. Von den 37 auswertbaren Patienten erreichte ein Patient (2,7%) eine partielle Remission, 6 Patienten (16,2%) zeigten eine Minorremission und 17 Patientin (46%) eine Erkrankungsstabilisierung (George et al. 2003).

Der VEGF-Antikörper Bevacizumab (Avastin) wurde in einer Placebo-kontrollierten, randomisierten Phase-II-Studie an 116 Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom untersucht. Es wurden zwei Dosisstufen (3 mg/kg KG und 10 mg/kg KG) verabreicht. Die Rate partieller Remissionen in der höher dosierten Gruppe betrug 10,3%. In dieser Gruppe lag das mediane progressionsfreie Überleben bei 4,8 Monaten im Vergleich zu 2,5 Monaten in der Placebogruppe ( $p < 0,001$ ). Die Hauptnebenwirkungen der Bevacizumab-Therapie waren Hypertension und Proteinurie. 4 Patienten erhielten eine Langzeittherapie über 3–5 Jahre, ohne dass eine kumulative Toxizität auftrat (Yang et al. 2003; Yang 2004).

Interessanter und effektiver ist die Kombination von Bevacizumab mit dem »anti-epidermal growth factor rezeptor« (EGF-R) Tyrosinkinaseinhibitor Erlotinib. An 59 Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom betrug die Rate partieller Remissionen 25%. Darüber hinaus zeigten 61% eine stabile Erkrankungssituation. Das mediane Gesamtüberleben war bei einer Nachbeobachtungszeit von 15 Monaten noch nicht erreicht, die Überlebensrate nach 18 Monaten lag bei 60%. Hauptnebenwirkungen waren akneähnliche Hautveränderungen und leichtgradige Diarrhöen (Hainsworth et al. 1994). Im Gegensatz zu diesen Daten waren Kombinationsstudien von Bevacizumab mit dem Angiogeneseinhibitor Thalidomid negativ (Yang et al. 2003).

Auch bei Patienten mit hormonrefraktärem Prostatakarzinom wird Bevacizumab in Kombination mit Docetaxel derzeit untersucht. In einer einarmigen Phase-II-Studie mit 75 Patienten erzielte die Kombinationstherapie aus Docetaxel, Estramustin und Bevacizumab ein PSA-Ansprechen von 77% mit einer Zeit bis zur PSA-Progression von 10,3 Monaten (Picus et al. 2003). In dieser Studie trat bei 2 Patienten eine tiefe Beinvenenthrombose auf, bei 2 weiteren Patienten eine Lungenembolie, 1 Patient verstarb an einer Mesenterialvenenthrombose. Antiangiogenetische Studien zum hormonrefraktären Prostatakarzinom umfassen in einer Phase-II-Studie die Kombination aus Docetaxel, Prednison, Thalidomid und Bevacizumab sowie im Rahmen einer Phase-III-Studie die Kombinationstherapie aus Docetaxel plus Prednison mit oder ohne Bevacizumab (Berryu, Eisenberger (2005).

Mit den Substanzen Sunitinib (Sutent) und Sorefenib (Nexavar) wurden in den USA zwei oral verfügbare Multikinaseinhibitoren für die Therapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms zugelassen. Sunitinib (SU11248) ist ein oral applizierbarer Multityrosinkinaseinhibitor, der die VEGF-R (-1-, -2-, -3-), PDGF-R ( $-\alpha$ -,  $-\beta$ -), KIT-, RET- und FLT3-abhängigen Tyrosinkinasen inhibiert. Dabei steht beim Nierenzellkarzinom die Wirkung auf VEGF-R und PDGF-R im Vordergrund.

Sunitinib wurde in zwei unabhängig von einander durchgeführten, einarmigen Phase-II-Studien an 106 (Motzer et al. 2005) respektive 63 (Motzer et al. 2006a)

Patienten mit überwiegend klarzelligen Nierenzellkarzinomen untersucht. Alle Patienten waren unter einer Zytokintherapie progredient. Die Dosis betrug in beiden Studien einmal täglich 50 mg über 4 Wochen gefolgt von einer 2-wöchigen Pause. Die Gesamtansprechrate war in beiden Studien mit 42% sehr hoch, wobei es sich um partielle Remissionen handelte. Eine Stabilisierung der Erkrankung von mehr als 3 Monaten wurde bei 24% der Patienten beschrieben. Das mediane progressionsfreie Überleben lag bei 8,2 Monaten. Das Gesamtüberleben betrug in der Motzer-Studie (Motzer et al. 2006) 16,2 Monate und war in der Studie 1006 (Motzer et al. 2005) noch nicht erreicht.

An hämatologischen Toxizitäten vom Grad 3 und 4 nach NCI-CTC traten Neutropenien in 13–16%, Anämien in 6–10% und Thrombopenien in 0–6% der behandelten Patienten auf. An nicht hämatologischen Toxizitäten kam es zu Hyperlipasämien ohne das klinische Bild einer akuten Pankreatitis in 17–21% und zu Fatigue-Syndromen in 11%. Alle weiteren höhergradigen Toxizitäten wie Hypertonie, Diarrhö, Stomatitis und Hand-Fuß-Syndrome traten in weniger als 10% der behandelten Patienten auf. Bei Patienten, die länger als 2 Jahre mit Sunitinib behandelt wurden, trat keine kumulative Toxizität auf.

Sorafenib wurde in einer Placebo-kontrollierten, randomisierten Phase-III-Studie (TARGET-Studie) an Patienten mit metastasiertem klarzelligem Nierenzellkarzinom untersucht (Escudier et al. 2005). Es wurden 903 Patienten randomisiert, 451 wurden mit Sorafenib (2-mal 400 mg per os täglich) behandelt. 10% der Patienten erreichten eine partielle Remission. Die Rate an Erkrankungsstabilisierungen lag bei 74%. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 5,5 Monate verglichen mit 2,8 Monaten in der Placebo-Gruppe. Das mediane Gesamtüberleben in der Verumgruppe wurde bislang noch nicht erreicht. Sorafenib war gut verträglich. Höhergradige (Grad 3 und 4) Lymphopenien traten bei 13% der Patienten auf, höhergradige Neutropenien bei 5%. Bei 13% kam es zu einer Hypophosphatämie, bei 12% zu einer Hyperlipasämie (Grad 3 und 4). Weitere höhergradige Toxizitäten waren selten, bei 4% kam es zur Hypertension, bei 6% zu einem Hand-Fuß-Syndrom. 5% entwickelten ein Fatigue-Syndrom.

Insgesamt sind nach der derzeitigen Studienlage beide Multikinaseinhibitoren sehr gut verträglich und stellen wahrscheinlich die wirksamsten Substanzen bei der Behandlung eines Nierenzellkarzinoms dar.

### 6.1.3 Anti-Epidermale Wachstumsfaktor-Rezeptor-Therapien (Anti-EGF-R-Strategien)

Bei Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom ist der Epidermale Wachstumsfaktor-Rezeptor (»epidermal growth factor receptor«, EGF-R) in bis zu 85% aller Tumoren überexprimiert und korreliert mit der Aggres-

sivität der Erkrankung (Lager et al. 1994). Bei Blasenkarzinomen beträgt die Rate an EGF-R-überexprimierendem Tumor etwa 70% (Chow et al. 2001). Anti EGF-R-Therapien beinhalten einerseits monoklonale Antikörper, die als kompetitive Antagonisten zur Bindung des Liganden EGF an der extrazellulären Rezeptordomäne wirken, und andererseits »kleine Moleküle«, die als Tyrosinkinase Inhibitoren an der intrazellulären Rezeptordomäne Antagonisten zur Phosphatbindung darstellen.

Mit Panitumumab (ABX-EGF) und Cetuximab (C-225) wurden zwei monoklonale Antikörper bei metastasiertem Nierenzellkarzinom untersucht. Cetuximab ist ein chimärer monoklonaler Antikörper, der strukturell dem Immunglobulin G1 ähnelt, Panitumumab ist ein humaner Antikörper, der strukturell dem Immunglobulin G2 gleicht. Die Ergebnisse der Phase-II-Studien waren uneinheitlich. Während unter Therapie mit Cetuximab keine objektiven Remissionen beobachtet wurden (Motzer et al. 2003), zeigten etwa 10% der mit Panitumumab behandelten Patienten eine partielle Remission und 58% eine Erkrankungsstabilisierung respektive eine Minorremission (Schwartz et al. 2002).

Mit dem Tyrosinkinaseinhibitor Gefitinib (ZD1839, Iressa) wurden 21 Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom im Rahmen einer Phase-II-Studie behandelt (Dawson et al. 2003). Objektive Remissionen wurden nicht beobachtet, bei 38% der vorher progredienten Patienten wurde die Erkrankung stabilisiert. Das progressionsfreie Überleben betrug 2,7 Monate, das mediane Gesamtüberleben 8,3 Monate.

#### 6.1.4 Vakzinierung

Vakzinierungsstrategien sind bei urogenitalen Tumoren Gegenstand klinischer Forschung, insbesondere, da Nierenzellkarzinome als immunogene Tumoren verstanden werden. Grundlegend bedarf eine Vakzinierung eines Vektors und eines spezifischen Antigens, gegen das eine Immunantwort induziert werden soll. Dieses Antigen wird mit Hilfe des Vektors in den Organismus verbracht und an eine antigenpräsentierende Zelle gebunden. Im nächsten Schritt resultiert eine lymphozytäre Immunreaktion gegen das Antigen. Als Vektoren können nicht humanpathogene Viren fungieren, z. B. Hühnerpocken- oder Kanarienvirene. Als Antigene kommen prinzipiell alle Epitope einer Tumorzelle in Frage, z. B. CEA, PSA. Diesem System können kostimulatorische Moleküle, z. B. B7.1, ICAM oder LFA, zur Boosterung der Immunantwort hinzugefügt werden. Die sog. Zweitgenerationvakzine bestehen aus Proteinen oder Peptiden, Hitzeschock-Protein-Peptid Komplexen, modifizierten Mikroorganismen, DNA-Vakzinen oder auch dendritischen Zellen.

Bei Prostatakarzinomen steht mit dem prostataspezifischen Antigen (PSA) ein spezifisches Target zur Verfügung.

Bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom konnte in Phase-I-Studien die Sicherheit einer rekombinanten PSA-Vakzine nachgewiesen werden. Auch wurde ein hinreichendes immunologisches Ansprechen beschrieben (Gulley et al. 2002; Kaufman et al. 2004). In einer Phase-I-Studie mit einer Virus-PSA-Vakzine (Prosta-Vac) wurden keine höhergradigen Toxizitäten beschrieben, an leichtgradigen Nebenwirkungen fanden sich zervikale Lymphadenopathien, Diarrhöen, Par- und Hypästhesien. Seitens der klinischen Surrogatparameter zeigten 40% der Patienten stabile PSA-Werte über mehrere Wochen (Di Paola et al. 2006).

In einer 2005 publizierten randomisierten Phase-III-Studie wurden Patienten mit hormonrefraktärem Prostatakarzinom mit dendritischen Zellen behandelt, die mit prostataspezifischer alkalischer Phosphatase beladen waren (APC8015, Studie D9901). Obwohl der primäre Endpunkt des progressionsfreien Überlebens nicht signifikant unterschiedlich war, zeigten sich signifikante Vorteile im Gesamtüberleben für die vakzinierten Patienten. Das mediane Gesamtüberleben lag bei 25,9 Monaten in der Verumgruppe verglichen mit 21,4 Monaten in der Placebo-Gruppe ( $p=0,01$ ), das 3-Jahres-Überleben war mit 34% ebenfalls deutlich höher als im Placebo-Arm mit 11% (Small et al. 2005).

Bei Patienten mit Blasenkarzinomen konnte in einer Phase-I-Studie mit einer intravesikal applizierten rekombinanten Hühnerpocken-GM-CSF-Vakzine die Infiltration mit Immunzellen in Blasenwand und Tumor nachgewiesen werden. Als Hauptnebenwirkung traten transiente Leberenzym erhöhungen auf (Lattime et al. 2005).

Bei Patienten mit Nierenzellkarzinom stellt die Vakzinierung mit dem Hitzeschock-Protein Peptid-Komplex HSSPC-96 ein anderes Prinzip dar. Dabei werden ex vivo gereinigte Tumorantigenpeptide des patientenindividuellen Tumors an ein Hitzeschockprotein gekoppelt und mittels dendritischer Zellen oder Makrophagen dem Patienten intradermal verabreicht. In einer Phase-II-Studie an 61 Patienten erreichten 5% eine objektive Remission und 30% eine Erkrankungsstabilisierung. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 18 Wochen (Assikis et al. 2003). Die entsprechende Phase-III-Studie wurde im März 2006 entblindet (2006).

#### 6.1.5 Weitere Therapiestrategien

Temsirolimus (CCI-779) ist ein Derivat des Makrolidantibiotikums Rapamycin. Die Substanz wirkt als mTOR-Inhibitor und greift so in das Proliferationsverhalten von Tumorzellen ein. Durch die mTOR-Inhibition wird Messenger-RNA für Proteine, die zur Progression durch den Zellyklus erforderlich sind, downreguliert, was zu einem Arrest der Tumorzellen in der G1-Phase des Zellzyklus führt. In einer randomisierten Phase-II-Studie an 110 Patienten mit meta-

stasiertem Nierenzellkarzinom wurden 3 verschiedene Dosen (25, 75 und 250 mg) von Temsirolimus untersucht. In allen 3 Armen wurden 5% objektive Remissionen erreicht sowie 40% Erkrankungsstabilisierungen. Das mediane progressionsfreie und Gesamtüberleben betrug in allen Armen 5,8 Monate respektive 12 Monate (Atkins et al. (2002). Eine entsprechende Phase-III-Studie in Kombination mit Interferon- $\alpha$  wurde bereits begonnen (Amato 2005).

Thalidomid ist eine Substanz, deren genauer Wirkmechanismus noch nicht genau bekannt ist. Unter anderem werden immunmodulatorische und antiangiogenetische Eigenschaften postuliert. Bei Nierenzellkarzinomen ist monotherapeutisch die klinische Effektivität vergleichbar mit Interferon- $\alpha$  oder Interleukin-2, d. h. etwa 40–45% der Patienten profitieren von einer Thalidomid-Monotherapie (Amato 2003, 2005). Die Raten an objektiven Remissionen betragen jedoch maximal 10% (Green et al. 2005). Kombinationstherapien mit Interferon- $\alpha$  zeigten in Studien mit kleinen Patientenkollektiven 21% partielle Remissionen, 50% Erkrankungsstabilisierungen und mediane Überlebenszeiten von 17:4 Monaten (Sella 2003). Die Kombination mit Interleukin-2 erbrachte in einer Studie an 36 Patienten 39% partielle Remissionen und 31% stabile Erkrankungen (30). Bei Patienten mit hormonrefraktärem Prostatakarzinom wurde die Kombination von Docetaxel und Thalidomid mit einer alleinigen Docetaxel-Therapie verglichen. Im Kombinationsarm erreichten 53% der Patienten eine PSA-Reduktion verglichen mit 37% im Docetaxel-Arm, das mediane progressionsfreie Überleben betrug 5,9 Monate respektive 3,7 Monate (Dahut et al. (2004). Die Inhibition der Proteosomenfunktion stellt ein weiteres therapeutisches Prinzip dar. Das Proteosom ist ein multikatalytischer Komplex mit entscheidender Funktion beim nicht lysosomalen intrazellulären Proteinabbau. Dies betrifft Schlüsselproteine der Zellzykluskontrolle, der Angiogenese, der Apoptoseinduktion sowie der zellulären Interaktion. Beispielsweise werden das p53-Tumorsuppressorprotein und die zyklinabhängigen Kinaseinhibitoren p21 und p27 über das Proteosom abgebaut. Folgen der Proteosominhibition sind somit die Hemmung verschiedener Signaltransduktionswege, die Apoptoseinduktion, die Hemmung der Expression zellulärer Adhäsionsmoleküle und eine Hemmung der Interleukin-6-Produktion (Adams 2001, 2003).

Der Proteasominhibitor Bortezomib wurde ebenfalls bei Patienten mit Nierenzellkarzinomen untersucht. Die Aktivität dieser Substanz wurde in zwei Studien unterschiedlich beurteilt. Während Davis und Mitarbeiter keine klinische Aktivität nachweisen konnten, beschrieben Drucker und Kollegen 9% partielle Remissionen (Davis et al. 2003; Drucker et al. 2003).

Ein anderes Therapieprinzip stellt die Radioimmuntherapie dar. Dabei wird ein radioaktives Isotop an einen Antikörper gekoppelt, der dann an ein Membrananti-

gen bindet. So wird eine »innere Bestrahlung« induziert. J591 ist ein monoklonaler Antikörper gegen das prostata-spezifische Membranantigen, der mit dem  $\beta$ -Strahler  $^{177}\text{Lu}$ Leutetium fusioniert ist ( $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-J591). In einer Phase-I-Studie wurden 25 Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom behandelt. Ein PSA-Ansprechen wurde in 50% beobachtet (Bander et al. 2003).

### Zusammenfassende Bewertung

Zusammenfassend stellen die molekularen Therapien eine wesentliche Erweiterung der therapeutischen Möglichkeiten urogenitaler Malignome dar. Dabei zeichnen sich die »Biotherapeutika« aber nicht durch hohe objektive Remissionsraten, sondern insbesondere durch auffallend positive Raten an Erkrankungsstabilisationen aus. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt sind die antiangiogenetischen Therapien am weitesten entwickelt, in den USA sind bereits Zulassungen für Sorafenib und Sunitinib erfolgt. Diese Substanzen stellen die derzeit wirksamsten Medikamente zur Behandlung fortgeschrittener Nierenzellkarzinome dar. Dennoch ist der genaue Stellenwert der molekularen Therapien bei der Behandlung urogenitaler Tumoren noch unklar. Insbesondere zu Kombinationstherapien mit zytostatischer Chemotherapie liegen nur sehr begrenzte Daten vor, ebenso zur Kombination verschiedener molekularer Substanzen untereinander. Neben den hier geschilderten Entwicklungen befinden sich darüber hinaus weitere Substanzen wie Inhibitoren zyklinabhängiger Kinasen, Farnesyltransferaseinhibitoren, Matrixmetalloproteinasen in der Phase-0- und -I-Evaluation. Parallel erfolgt die Entwicklung neuartiger Zytostatika, z. B. Epothilonderivate, sodass durch eine Vielzahl an neuen Substanzen zunehmend Lebenszeitverlängerungen für Patienten mit metastasierten urologischen Tumoren resultieren werden.

## 6.2 Hinweise zur Prophylaxe und Therapie von Komplikationen der Chemotherapie

*T. Jäger, S. Krege, H. Rübber*

Die Toxizität ist neben dem Ansprechen des Tumors und dem Überleben des Patienten das wichtigste Kriterium zur Beurteilung einer Therapie. Daher bedarf es einer exakten Dokumentation von Nebenwirkungen der jeweiligen Therapie. Therapiebedingte Nebenwirkungen und Folgezustände können nur dann als solche erkannt werden, wenn die Ausgangssituation bekannt ist, d. h. dass alle relevanten Parameter bereits vor Beginn der Therapie überprüft und dokumentiert werden.

Die Vermeidung von Nebenwirkungen erfordert genaue Kenntnis des jeweiligen Nebenwirkungsspektrums eines Chemotherapeutikums, der Wechselwirkungen mit

anderen Medikamenten sowie der notwendigen Dosismodifikationen bei Einschränkung der verschiedenen Organsysteme, z. B. der Knochenmarkreserve. Bereits bei der Indikationsstellung zur Chemotherapie müssen der Allgemeinzustand und das Alter des Patienten sowie Vorbehandlungen berücksichtigt werden.

### 6.2.1 Kriterien zur Beurteilung von Nebenwirkungen

Die grundsätzliche Graduierung der Nebenwirkungen erfolgt nach WHO-Kriterien (■ Tab. 6.1).

Prinzipiell müssen akute und chronische Nebenwirkungen voneinander unterschieden werden. Als akute Nebenwirkungen und Therapiefolgen sind Ereignisse zu verstehen, die innerhalb von 90 Tagen nach Beendigung der onkologischen Therapie auftreten können. Von chronischen Nebenwirkungen spricht man bei Ereignissen ab dem 91. Tag nach Beendigung der Therapie (Perez u. Brady 1993).

Die meisten Klassifikationen erfassen akute Nebenwirkungen. Eine detaillierte Erfassung objektiv messbarer Parameter ist mit der NCI-Klassifikation möglich (■ Tab. 6.2). Es wird zunehmend versucht, subjektive Parameter wie Allgemeinbefinden und Schmerzempfinden z. B. durch visuelle Analogskalen zu objektivieren, die individuelle Beurteilung fällt aber nach wie vor schwer, da der Begriff der Lebensqualität zahlreichen Einflüssen unterliegt.

Unverzichtbar wird die Beurteilung der Lebensqualität dort, wo die Chemotherapie überwiegend unter der Zielsetzung der Lebensqualitätsverbesserung eingesetzt wird. Dies trifft z. B. für die Therapie des hormonrefraktären Prostatakarzinoms zu. Von der Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie (AUO) wurden inzwischen Lebensqualitätsfragebögen für die verschiedenen Tumorentitäten erstellt (► Kap. 3, S. 30ff.).

■ Tab. 6.1. Graduierung der Nebenwirkungen nach WHO-Kriterien (Toxizitätsgrade)

Toxizitätsgrad	Defintion
Grad 0	Keine Nebenwirkungen
Grad 1	Geringe Nebenwirkungen ohne Einfluss auf Dosis und Dauer der Chemotherapie und ohne Einfluss auf den Allgemeinzustand
Grad 2	Mäßige Nebenwirkungen mit Verschlechterung des Allgemeinbefindens und/oder notwendiger Reduktion der Chemotherapeutika
Grad 3	Ausgeprägte Nebenwirkungen, die einen Abbruch oder eine Unterbrechung der Chemotherapie erforderlich machen
Grad 4	Schwere Nebenwirkungen, die eine stationäre Aufnahme bedingen
Grad 5	Tod durch Chemotherapie

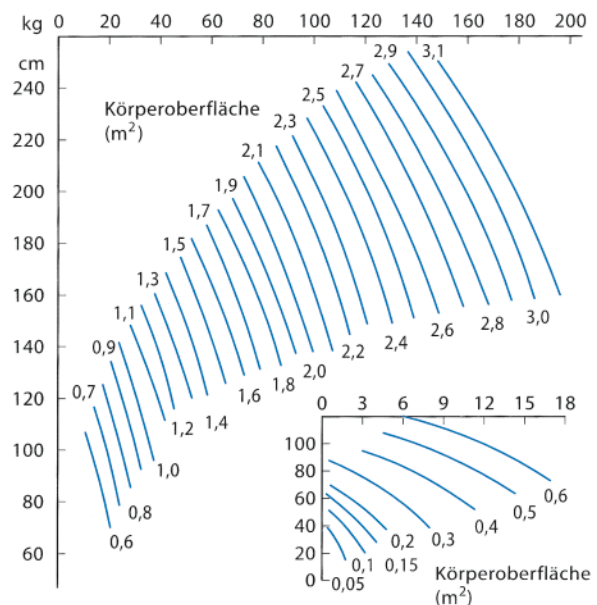
### 6.2.2 Kontraindikationen und Toxizität

Die häufigsten Faktoren, die bei einer Chemotherapie zu einer Dosisreduktion, einer Verlängerung des Zeitintervalls bis zur Verabreichung oder dem Unterlassen der Verabreichung der jeweiligen Chemotherapie führen, sind im Folgenden aufgeführt, sie sind als (relative) Kontraindikationen zu betrachten:

- reduzierter Allgemeinzustand (WHO-Score >2),
- Knochenmarkinsuffizienz,
- Niereninsuffizienz,
- Leberinsuffizienz,
- Herzinsuffizienz,
- Lungenfunktionsstörung,
- vorausgegangene Chemotherapie,
- vorausgegangene Strahlentherapie.

Hinzu können Störungen weiterer Organsysteme kommen, wie z. B. Hörschäden, die eine Modifikation einer platinhaltigen Therapie erfordern. ■ Tab. 6.3 gibt einen Überblick über die jeweiligen Toxizitäten, Wechselwirkungen und relativen Kontraindikationen der in der Urologie gebräuchlichen Chemotherapeutika.

Das Ausmaß der Organfunktion bestimmt in der Regel die Dosierung des Zytostatikums. Die normale Dosierung erfolgt anhand von Nomogrammen (■ Abb. 6.1), wobei im Erwachsenenalter aufgrund der Pharmakokinetik der Medikamente eine Dosierung nach Körperoberfläche berechnet wird.



■ Abb. 6.1. Nomogramm zur Bestimmung der Dosierung eines Zytostatikums

**Tab. 6.2.** NCI-Toxizitätskriterien (höchste Toxizität während des Zyklus bewerten und markieren. (Nach NCI 1993)

	0	1	2	3	4
<b>Blutparameter/Blutbild</b>					
Hämoglobin (g/100 ml)	Normal	10,0–normal	8,0–10,0	6,5–7,9	<6,5
Leukozyten ( $\times 10^9/l$ )	$\geq 24,0$	3,0–3,9	2,0–2,9	1,0–1,9	<1,0
Granulozyten ( $\times 10^9/l$ )	$\geq 22,0$	1,5–1,9	1,0–1,4	0,5–0,9	<0,5
Thrombozyten ( $\times 10^9/l$ )	Normal	75,0–normal	50,0–74,9	25,0–49,9	<25,0
Lymphozyten	$\leq 2,0$	1,5–1,9	1,0–1,4	0,5–0,9	<0,5
Andere Blutwerte	Keine	Geringe	Mäßige	Schwere	Lebensbedrohliche
<b>Blutungen</b> (klinische)	Keine	Geringe, keine Transfusion	Erheblicher Blutverlust, 1–2 Transfusionen	Erheblicher Blutverlust, 3–4 Transfusionen	Massiver Blutverlust, >4 Transfusionen
<b>Infektion</b>	Keine	Geringe, nicht behandlungsbedürftig	Mäßiggradige p.o. Antibiose	Schwere, i.v. antibiotische antimykotische oder stationäre Behandlung	Lebensbedrohliche
<b>Magen-Darm-Trakt</b>					
Übelkeit	Nicht vorhanden	Nahrungsaufnahme möglich	Reduzierte Nahrungsaufnahme, Essen jedoch möglich	Keine Nahrungsaufnahme möglich, behandlungsbedürftig	–
Erbrechen	Nicht vorhanden	1-mal/Tag	2- bis 5-mal/Tag	6–10-mal/Tag	>10-mal/Tag oder parenterale Substitution
Diarrhö	Nicht vorhanden	Vermehrt (2–3 Stühle/Tag)	Vermehrt (4–6 Stühle/Tag) oder nächtliche Stühle oder mäßige Krämpfe	Vermehrt (7–9 Stühle/Tag) oder Inkontinenz oder schwere Krämpfe	$\geq 10$ Stühle/Tag oder blutige Diarrhöen oder parenterale Substitution
Stomatitis	Keine Veränderung	Schmerzlose Ulzera, Erytheme oder mildes Wundsein	Schmerzhafte Erytheme, Ödeme oder Ulzera, feste Speise möglich	Schmerzhafte Erytheme, Ödeme oder Ulzera, Flüssignahrung erforderlich	Enterale oder parenterale Ernährung erforderlich
Ösophagitis/Dysphagie	Nicht vorhanden	Schmerzlose Ulzera, Erytheme, geringes Wundsein	Schmerzhafte Erytheme, Ödeme oder Ulzera oder mäßige Dysphagie; in der Lage, ohne Analgetika zu essen	Keine feste Nahrungsaufnahme möglich oder benötigt Analgetika, um essen zu können	Enterale oder parenterale Ernährung oder kompletter Verschluss oder Perforation
Anorexie	Nicht vorhanden	Gering	Mäßig	Schwer	Lebensbedrohlich
Gastritis/Ulkus	Nicht vorhanden	Antazida	Erfordert forcierte Therapie oder konservative Therapie	Therapieresistent, erfordert operatives Vorgehen	Perforation oder Blutung
Dünndarm-obstruktion	Nicht vorhanden	–	Intermittierend, keine Intervention	Intervention erforderlich	Operation erforderlich
Intestinale Fistel	Nicht vorhanden	–	–	Vorhanden	–

Tab. 6.2. Fortsetzung.

	0	1	2	3	4
Andere gastro-intestinale Erkrankungen	Keine	Geringe	Mäßige	Schwere	Lebensbedrohliche
Andere Schleimhauterkrankungen	Keine	Erythem oder geringer Schmerz, nicht behandlungsbedürftig	Fleckige und serosanguinöse Absonderungen oder Schmerzen oder Narkotikabedarf	Konfluent fibrinöse Mukositis oder Ulzeration oder Narkotika zur Schmerzbehandlung	Nekrose
<b>Leber</b>					
Bilirubin	Normal	–	<1,5×N	1,5–3,0×N	>3,0×N
Transaminasen (SGOT/SGPT)	Normal	≤2,5×N	2,6–5,0×N	5,1–20,0×N	>20×N
Alkalische Phosphatase	Normal	≤2,5×N	2,6–5,0×N	5,1–20,0×N	>20,0×N
Klinisches Bild	Keine Änderung	–	–	Präkoma	Hepatisches Koma
Andere Lebererkrankungen	–	Geringe	Mäßiggradige	Schwere	Lebensbedrohliche
<b>Harntrakt</b>					
Kreatinin (Serum)	Normal	<1,5×N	1,5–3,0×N	3,1–6,0×N	>6,0×N
Proteinurie	Keine	1+ oder <0,3 g% oder <3 g/l	2-3+ oder 0,3–1,0 g% oder 3–10 g/l	■ 4+ oder ■ >1,0 g% oder ■ >10 g/l	Nephrotisches Syndrom
Hämaturie	Keine	Nur mikroskopisch sichtbar	Beträchtlich, keine Gerinnsel	Beträchtlich + Gerinnsel	Beträchtlich, Transfusion erforderlich
Harnstoff (mg%)	Normal <20	21–30	31–50	>50	–
(mmol/l)	Normal <7,5	7,6–10,9	11–18	>18	
Hämorrhagische Zystitis	Keine	Blut mikroskopisch sichtbar	Blut makroskopisch sichtbar	Blasenspülung erforderlich	Zystektomie oder Transfusion erforderlich
Nierenversagen	–	–	–	–	Dialyse erforderlich
Inkontinenz	Keine	Beim Husten, Niesen etc.	Spontan, Kontrolle möglich	Unkontrolliert	–
Dysurie	Keine	Geringer Schmerz	Schmerzen oder Brennen beim Wasserlassen, kontrollierbar durch Pyridium	Nicht kontrollierbar durch Pyridium	–
Harnverhaltung	Keine	Restharn >100 ml oder Katheter gelegentlich notwendig oder Schwierigkeiten beim Wasserlassen	Katheterisierung zur Entleerung erforderlich	Chirurgischer Eingriff (TUR oder Dilatation) erforderlich	–
Vermehrter Harndrang	Keiner	Vermehrter oder nächtlicher Harndrang bis zu 2-fach des Normalen	Vermehrt >2-fach des Normalen, jedoch weniger als stündlich	Starker Harndrang, stündlich oder mehr oder Katheterisierung erforderlich	–
Blasenkrämpfe	Keine	–	Vorhanden	–	–

Tab. 6.2. Fortsetzung.

	0	1	2	3	4
Ureterobstruktion	Keine	Unilateral, kein Eingriff erforderlich	Bilateral, kein Eingriff erforderlich	Inkomplett bilateral, jedoch Shuntimplantation, Nephrotomie oder Operation erforderlich	Komplette bilaterale Obstruktion
Fistel	Keine	–	–	Vorhanden	–
Niere/Blase sonstiges	–	Gering	Mäßiggradig	Schwer	Lebensbedrohlich
<b>Alopezie</b>	Kein Haarverlust	Geringer Haarverlust	Ausgeprägter oder totaler Haarverlust	–	–
<b>Lunge</b>					
Dyspnoe	Keine (Änderung)	Asymptomatisch, mit Veränderungen im Lungenfunktionstest	Dyspnoe unter starker Belastung	Dyspnoe unter normaler Belastung	Ruhedyspnoe
pO <sub>2</sub> /pCO <sub>2</sub>	Keine Veränderung oder pO <sub>2</sub> >85 und pCO <sub>2</sub> ≤40	pO <sub>2</sub> 71–85, pCO <sub>2</sub> 41–50	pO <sub>2</sub> 61–70, pCO <sub>2</sub> 51–60	pO <sub>2</sub> 51–60, pCO <sub>2</sub> 61–70	pO <sub>2</sub> ≤50 oder pCO <sub>2</sub> ≥70
Lungenfunktion	>90% gegenüber des Ausgangswertes vor Behandlung	77–90% gegenüber vor Behandlung	51–75% gegenüber vor Behandlung	26–50% gegenüber vor Behandlung	≤25% gegenüber vor Behandlung
Lungenfibrose	Keine	Röntgenologische Veränderungen beschwerdefrei	–	Veränderungen mit Symptomen	–
Lungenödem	Kein	–	–	Röntgenologische Veränderungen und Gabe von Diuretika erforderlich	Intubation erforderlich
Pneumonie (nicht infektiöse)	Keine	Röntgenologische Veränderungen	Steroide erforderlich	Sauerstoff erforderlich	Assistierte Beatmung erforderlich
Pleuraler Erguss	Kein	Vorhanden	–	–	–
Husten	Kein	Gering, Linderung durch nicht rezeptpflichtige Medikamente	Erfordert rezeptpflichtige Antitussiva	Unkontrollierter Husten	–
Lunge sonstiges	–	Gering	Mäßiggradig	Schwer	Lebensbedrohlich
<b>Kardiovaskuläre Ereignisse</b>					
Arrhythmien	Keine	Asymptomatisch, flüchtig, nicht therapiebedürftig	Wiederkehrend oder persistierend, nicht therapiebedürftig	Therapiebedürftig	Monitoring erforderlich oder ventr. Tachykardie oder Fibrillation
Funktion	Unauffällig	Asymptomatisch, Abfall der linksventrikulären Ejektionsfraktion um <20% des Ursprungsvolumens	Asymptomatisch, Abfall der linksventrikulären Ejektionsfraktion ≥20% des Ursprungsvolumens	Geringe kongestive Herzinsuffizienz, auf Therapie ansprechend	Erhebliche kongestive Herzinsuffizienz, therapierefraktär
Ischämie	Keine	Unspezifische T-Wellen-Abflachung	Asymptomatische ST- und T-Wellen-Veränderung → Ischämie	Angina oder Infarkt ereignis	Akuter Infarkt



Tab. 6.2. Fortsetzung.

	0	1	2	3	4
Perikard	Unauffällig	Asymptomatischer Erguss, keine Intervention erforderlich	Perikarditis (Reiben, Brustschmerzen, EKG-, Veränderungen)	Symptomatischer Erguss: Drainage erforderlich	Tamponade: Drainage dringend erforderlich
Sonstiges	–	Gering	Mäßiggradig	Schwer	Lebensbedrohlich
Hypertonie	Keine Änderung	Asymptomatisch, vorübergehender Anstieg um >20 mmHg (D) oder >150/100 mmHg bei vorherigen Normalwerten, nicht therapiebedürftig	Wiederkehrender oder persistierender Anstieg um >20 mmHg (D) oder >150/100 mmHg bei vorherigen Normalwerten, nicht therapiebedürftig	Therapie erforderlich	Hypertensive Krise
Hypotonie	Keine (Änderungen)	Nicht therapiebedürftig (inkl. vorübergehende Therapie der orthostatischen Hypotension)	Erfordert Flüssigkeitsersatz oder andere Therapie, jedoch keine stationäre Behandlung	Erfordert stationäre Behandlung: Normalisierung innerhalb 48 h nach Abbruch der Medikation	Erfordert stationäre Behandlung von mehr als 48 h nach Abbruch der Medikation
Phlebitis/Thrombose/Embolie	–	–	Oberflächliche Phlebitis (nicht lokal)	Tiefe Venenthrombose	(Zerebrale/hepatische/pulmonale/andere Infarzierung) oder Lungenembolie
Ödeme	Keine	1+ oder nur abendliches Auftreten	2+ oder Auftreten während des gesamten Tages	3+	4+ generalisierte Anasarka
<b>Neurologie</b>					
Sensorium	Keine (Änderungen)	Milde Parästhesien, Verlust der tiefen Sehnenreflexe	Geringer oder mäßiger objektiver Verlust, mäßiggradige Parästhesien	Schwerer objektiver sensibler Verlust oder Parästhesien mit Funktionseinbußen	–
Motorik	Keine (Änderungen)	Subjektive Schwäche: klinisch ohne Befund	Objektive Schwäche ohne signifikante Funktionseinbußen	Objektive Schwäche, Funktionseinbußen	Paralyse
Bewusstsein	Klar	Leichte Somnolenz oder Agitiertheit	Mäßiggradige Somnolenz oder Agitiertheit	Starke Somnolenz, Agitiertheit, Dysorientierung oder Halluzinationen	Koma, Anfälle, toxische Psychose
Koordination	Normal	Leichte Dyskoordination, Dysdiadochokinese	Intentionstremor, Dysemtrie, undeutliche Sprache, Nyctagmus	Lokomotorische Ataxie	Zerebelläre Nekrose
Gemütslage	Keine (Änderungen)	Leichte Ängstlichkeit oder Depression	Mäßiggradige Angstzustände oder Depression	Schwere Angstzustände oder Depressionen	Selbstmordabsichten
Kopfschmerzen	Keine	Leichte	Mäßige bis starke, jedoch vorübergehend	Anhaltende und starke	–
Neurologische Obstipation	Keine (Änderung)	Leichte	Mäßiggradige	Starke	Ileus >96 h
Gehör	Keine Änderung	Nur audiometrisch messbarer asymptomatischer Hörverlust	Tinnitus	Funktionsbedingter Hörverlust, Korrektur mit Hörhilfe	Nicht korrigierbare Ertaubung
Sehvermögen	Keine Änderung	–	–	Symptomatischer subtotaler Sehverlust	Erblindung

Tab. 6.2. Fortsetzung.

	0	1	2	3	4
Schmerzen	Keine	Geringe Veränderungen, keine negative Konsequenzen für sich oder für die Familie	Mäßiggradige negativer Einfluss auf sich selbst oder auf die Familie	Schwere, gefährdet sich oder andere	Unerträgliches psychotisches Verhalten
Verhaltensänderungen	Keine				
Schwindel/Vertigo	Kein Einfluss auf den Alltag	–	Arbeitsunfähig	–	–
Geschmack	Normal	Leicht veränderter Geschmack, metallischer Geschmack	Deutlich veränderter Geschmack	–	–
Schlafstörungen	Keine	Gelegentliche Schlafstörungen, Einnahme von Tabletten	–	Schlafstörungen trotz Medikation	–
Neurologie Sonstiges	–	Gering	Mäßiggradig	Schwer	Lebensbedrohlich
<b>Dermatologie</b>					
Haut	Keine Veränderungen	Gestreute makuläre oder papulöse Eruption oder asymptomatisches Erythem	Gestreute makuläre oder papulöse Eruption oder Pruritus oder andere assoziierte Symptome	Generalisierte makulöse Symptomatik, papulös oder vesikuläre Eruption	Exfoliative Dermatitis oder ulzerierende Dermatitis
Lokal	Keine	Schmerz	Schmerz und Schwellung mit Inflammation oder Phlebitis	Ulzeration	Plastische Chirurgie erforderlich
Allergie	Keine	Vorübergehendes Arzneimittelfieber, <38°C	Urtikaria, Arzneimittelfieber, ≥38°C leichter Bronchospasmus	Serumkrankheit, Bronchospasmus, parenterale Medikation	Anaphylaxie
<b>Grippeähnliche Symptome</b>					
Fieber (nicht infektiösbedingt)	Kein	37,1–38,0°C	38,1–40,0°C	>40°C <24 h	>40°C <24 h oder Fieber verbunden mit Hypotension
Schüttelfrost	Kein	Geringer oder kurzer	Ausgeprägter und lang anhaltender	–	–
Myalgie/Arthralgie	Keine	Geringe	Bewegungseinschränkung	Arbeitsunfähig	–
Schweiß	Normal	Gering und gelegentlich	Häufig und nassgeschwitzt, Nachtschweiß		
Unwohlsein	Kein	Gering, keine Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten	Beeinträchtigt den normalen Tagesrhythmus oder Bettruhe <50% der täglichen Aktivität	>50% des Tages der normalen Wachzeit im Bett oder Stuhl	Bettlägerig oder nicht in der Lage, für sich selbst zu sorgen
Andere grippeähnliche Symptome		Geringe	Mäßiggradige	Schwere	Lebensbedrohliche
<b>Gewichtszunahme</b>	<5,0%	5,0–9,9%	10,0–19,9%	≥20,0%	–
<b>Gewichtsabnahme</b>	<5,0%	5,0–9,9%	10,0–19,9%	≥20,0%	
<b>Stoffwechsel</b>					
Hyperglykämie	<116 mg/dl <6,2 mmol/l	116–160 6,2–8,9	161–250 9,0–13,9	251–500 14,0–27,8	>500 oder Ketoazidose >27,8 oder Ketoazidose

Tab. 6.2. Fortsetzung.

	0	1	2	3	4
Hypoglykämie	>64 mg/dl >3,6 mmol/l	55–64 3,1–3,6	40–54 2,2–3,0	30–39 1,7–2,1	<30 <1,7
Amylase	Normal	<1,5×N	1,5–2,0×N	>2,1–5,0×N	>5,1×N
Hyperkalzämie	<10,6 mg/dl <2,65 mmol/l	10,6–11,5 2,65–2,87	11,6–12,5 2,88–3,12	12,5–13,5 3,13–3,37	≥13,5 ≥3,37
Hypokalzämie	>8,4 mg/dl >2,1 mmol/l	8,4–7,8 2,1–1,95	7,7–7,0 1,94–1,75	6,9–6,1 1,74–1,51	≤6,0 ≤1,50
Hypomagnesiämie	>1,4 mmol/l	1,4–1,2	1,1–0,9	0,8–0,6	≤0,5
Hyponatriämie	Normal oder >135	131–135	126–130	121–125	≤120
Hypokaliämie	Normal	3,1–3,5	2,6–3,0	2,1–2,5	≤2,0
andere	–	Gering	Mäßiggradig	Schwer	Lebensbedrohlich
<b>Blutgerinnung</b>					
Fibrinogen	Normal	0,99–0,75×N	0,74–0,50×N	0,49–0,25×N	≤0,24×N
Prothrombinzeit	Normal	1,01–1,25×N	1,26–1,50×N	1,51–2,00×N	>2,00×N
Partielle Thrombo- blastinzeit	Normal	1,01–1,66×N	1,67–2,33×N	2,34–3,00×N	>3,00×N
Andere Blutgerin- nungswerte	–	Gering	Mäßiggradig	Schwer	Lebensbedrohlich
Subaquale Blutungszeit	Normal	Verlängert >3 min			
<b>Endokrin</b>					
Libido	Normal	Herabgesetzte Funktion	–	Nicht mehr vorhanden	
Potenz	Normal	Herabgesetzte Funktion	–	Nicht mehr vorhanden	
Sterilität	–	–	Ja	–	
Amenorrhö	Nein	Ja	–	–	
Gynäkomastie	Keine	Geringe	Verstärkte und schmerzhafte	–	–
Hitzewallungen	Keine	Milde oder <1 pro Tag	Mehrer und ≥1 pro Tag	Häufig, beeinträch- tigt das normale Leben	–
Cushing-Syndrom	Normal	Gering	Verstärkt	–	–
Andere	–	Gering	Mäßiggradig	Schwer	Lebensbedrohlich
<b>Auge</b>					
Konjunktivitis/ Keratitis	Keine	Erythem oder Che- mosis, keine Steroide oder Antibiotika erforderlich	Steroide oder Antibi- otika erforderlich	Cornealulzeration oder Sichttrübung	–
Trockenes Auge	Nein	–	Erfordert artifizielle Tränenflüssigkeit	–	Enukleation erforderlich
Glaukom	Keine (Änderung)	–	–	Ja	–
Andere	–	Gering	Mäßiggradig	Schwer	Lebensbedrohlich

**Tab. 6.3.** Vorherrschende Toxizitäten und Kontraindikationen der in der Urologie verwandten Chemotherapeutika (Mod. nach Schmolz et al. 1996 und Sauer 2000)

Zytostatikum, (Abkürzung)	Wirkungsmechanismus	Toxizität	Wechselwirkungen	Relative Kontraindikation	Applikation
Bleomycin (=BLEO)	Es liegen mehrere Analoge des Glykopeptides vor, die intrazellulär durch NADH-/NADPH-abhängige Reduktionsprozesse und Komplexbildung mit Eisen aktiviert werden. Inaktivierung durch Hydrolasen, am langsamsten in der Haut, deshalb hier protrahierte Wirkung. Hemmung der DNS-Polymerase und der DNS-Reparatur. In höheren Konzentrationen Einzel- und Doppelstrangbrüche der DNS, Membraneffekte.	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Pulmotoxizität,</li> <li>■ Mukositis,</li> <li>■ Dermatoxizität (Pigmentation),</li> <li>■ Kardiotoxizität (selten, Perikarditis)</li> </ul>	Bleomycin bildet mit 2- und 3-wertigen Kationen Chelatkomplexe. Es darf nicht in Lösungen, die solche Ionen (besonders Kupfer) enthalten, gemischt werden, ebenso nicht mit Lösungen, die essenzielle Aminosäuren, Riboflavin, Ascorbinsäure, Dexamethason, Aminophyllin oder Furosemid enthalten. Substanzen mit einer Sulfhydrylgruppe (z. B. Glutathion) inaktivieren Bleomycin.	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Vorbestehende Lungenerkrankungen</li> <li>■ Eingeschränkte Lungenfunktion</li> <li>■ Lebensalter &gt; 50 Jahre</li> <li>■ Zustand nach mediastinaler, pulmonaler Bestrahlung</li> </ul>	Lokal (Pleurodese)
Carboplatin (=CARBO)	Alkylierung. Intrazelluläre Aktivierung durch Abspaltung der Cyclobutandicarboxylgruppen (Monoaquo- und Diaquoform). Behinderung der DNS-Synthese durch Brückenbildung an der DNS (»interstrand crosslinks«). Auch Reaktion mit RNS, Proteinen und Zellmembranen.	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Myelotoxizität</li> </ul>	Oto- und nephrotoxische Arzneimittel. Komplexbildner (z. B. Penicillamin). Aluminiumhaltiges Infusionsbesteck. Blockierung der aktivierten Carboplatinformen durch Thiole.	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Knochenmarkinsuffizienz</li> </ul>	i.v.
Cisplatin (=DDP, CDDP)	Alkylierung. Intrazelluläre Aktivierung durch Abspaltung der Chlorliganden Neurotoxizität, (Monoaquo- und Diaquoform). DNS-Quervernetzung (»intra- und interstrand crosslinks«) und Punktmutationen. Hemmung der DNS-Reparatur. Auch Alkylierung von RNS und Proteinen.	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Nephrotoxizität,</li> <li>■ Ototoxizität,</li> <li>■ Diarrhö,</li> <li>■ Myelotoxizität</li> </ul>	Oto- und nephrotoxische Arzneimittel. Komplexbildner (z. B. Penicillamin). Aluminiumhaltiges Infusionsbesteck.	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Nierensuffizienz,</li> <li>■ Vorbestehende Hörschäden,</li> <li>■ Polyneuropathie,</li> <li>■ Knochenmarkinsuffizienz</li> </ul>	i.v.
Docetaxel	Antimikrotubulärer Wirkstoff (Mechanismus vgl. Paclitaxel). Semisynthetisch hergestellt aus dem Grundstoff 10-De-Acetybaccatin III, einem Extrakt aus Nadeln der europäischen Eibe ( <i>Taxus baccata</i> ). Im Vergleich zu Paclitaxel ist die Wasserlöslichkeit besser und der tubulinpolymerisierende Effekt größer (deshalb ist die maximal tolerable Dosis geringer). Metabolismus in der Leber über Cytochrom-P-450-abhängige Enzyme.	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Allergische Reaktionen (obligate Prophylaxe!),</li> <li>■ Myelotoxizität,</li> <li>■ Mukositis,</li> <li>■ Neurotoxizität</li> </ul>	Gleichzeitige Gabe von Erythromycin, Azolantimykotika, Fluoxetin, Nefazodon, Nelfinavir und Ritonavir kann eine Toxizitätssteigerung von Docetaxel bewirken.	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Überempfindlichkeit,</li> <li>■ Knochenmarkinsuffizienz,</li> <li>■ Vorbestehende Neuropathie</li> </ul>	i.v.
Doxorubicin (=DX, DOX); Adriamycin (=ADM)	Interkalation. Aktivierung durch Reduktion in der Leber über NADPH-abhängige Enzymsysteme, z. B. Cytochrom-P450-Reduktase, Cytochrom-B5-Reduktase oder Xanthinoxidase. Bildung von Semichinonradikalen, die nach Reaktion mit Sauerstoff Superoxide, Wasserstoffperoxide und Hydroxylradikale generieren. Hemmung der Topoisomerase II. Hemmung der Tyrosinkinase.	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Kardiotoxizität,</li> <li>■ Myelotoxizität,</li> <li>■ Mukositis/Stomatitis,</li> <li>■ Hepatotoxizität</li> </ul>	Vereinzel in Kombination mit Cytarabin Gewebsterben im Bereich des Dickdarms mit massiven Blutungen und schweren Infektionen. Substanzen, die das Leberparenchym schädigen, können die Nebenwirkungen von Doxorubicin verstärken und eine Dosisänderung notwendig machen.	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Vorbestehende Herzerkrankung,</li> <li>■ Knochenmarkinsuffizienz,</li> <li>■ Leberschäden</li> </ul>	i.v., Instillation (Harnblase)

					Cyclophosphamid, Paclitaxel und andere Antracycline verstärken die kardiotoxische Wirkung. Doxorubicin bindet an Heparin; es kann zu Ausfällungen und Wirkungsverlust beider Mittel kommen. Phenobarbital kann zu einer beschleunigten Plasmaclearance von Doxorubicin führen.		
Epirubicin (=EPI, epiDX)	Interkalation. Aktivierung durch Reduktion in der Leber über NADPH-abhängige Enzymsysteme, z. B. Cytochrom-P450-Reduktase, Cytochrom-B5-Reduktase oder Xanthinoxidase. Bildung von Semichinonradikalen, die nach Reaktion mit Sauerstoff Superoxide, Wasserstoffperoxide und Hydroxylradikale generieren. Hemmung der Topoisomerase II. Hemmung der Tyrosinkinase.	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Myelotoxizität,</li> <li>■ Kardiotoxizität,</li> <li>■ Hepatotoxizität</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Vorbestehende Herzerkrankung,</li> <li>■ Knochenmarkinsuffizienz,</li> <li>■ Leberschäden</li> </ul>	i.v.			
Estramustinphosphat (=ECYT)	Die Substanz ist eine kovalente Verbindung aus Östradiol und Stickstofflost. Alkylierung, bevorzugte Interaktion mit den Proteinen der Zellmatrix. Teilweise Hydrolyse in der Leber und langsam auch in anderen Geweben zu Östradiol und Bis-Chlorethyl-Carbamat. Anreicherung im Prostatagewebe durch Bindungsprotein, das nicht dem Östrogenrezeptor entspricht. Der Antitumoreffekt beruht hauptsächlich auf der Muttersubstanz und weniger auf den Metaboliten oder der Östrogenwirkung. Störung und Integrität des intrazellulären Tubulusnetzwerks und Hemmung der Sekretion von Kollagenase. Dadurch evtl. Störung der Mitose und Verminderung des invasiven Potentials der Zellen.	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Kardiotoxizität,</li> <li>■ Hepatotoxizität,</li> <li>■ Myelotoxizität</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Vorerkrankungen von Herz und Leber</li> </ul>	Oral, i.v.			
Etoposid (=VP-16)	Mitoseblockung durch unklaren Mechanismus (DNS-Strangbrüche, Hemmung der Proteinsynthese in der späten S- und der frühen G2-Phase). Wahrscheinlich metabolische Aktivierung über das hepatische Cytochrom-P450-Enzymsystem. Hemmung Von Membrantransportvorgängen, insbesondere für Nucleoside, Hemmung der Topoisomerase II. Bildung freier Radikale.	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Myelotoxizität,</li> <li>■ Mukositis/Stomatitis,</li> <li>■ allergische Reaktion</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Knochenmarkinsuffizienz,</li> <li>■ Überempfindlichkeit</li> </ul>	i.v.			
5-Fluorouracil (=5-FU)	Antimetabolit, Pyrimidinantagonist. Aktivierung durch Phosphorylasen und Kinasen zu 5-Fluorodeoxyuridin-Monophosphat (5-FdUMP), 5-Fluorodeoxyuridin-Triphosphat (5-FdUTP) und 5-Fluorouridin-Triphosphat (5-FUTP). Hemmung der Thymidylatsynthase. Modulation der Wirkung durch Folsäure. Einbau als »falsche« Base in die RNS und DNS.	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Myelotoxizität,</li> <li>■ Mukositis/Stomatitis,</li> <li>■ Diarrhö</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Knochenmarkinsuffizienz</li> </ul>	i.v.			

Tab. 6.3. Fortsetzung.

Zytostatikum, (Abkürzung)	Wirkungsmechanismus	Toxizität	Wechselwirkungen	Relative Kontraindikation	Applikation
Gemcitabin (=dFdC)	Antimetabolit. Pyrimidinnucleosidanalogen (2'2'-Difluor-2'-deoxy-5'-phosphoryl-uridin = dFdC). Wirkt vorwiegend zellzyklusphasenspezifisch in der S-Phase und blockiert den G1/S-Übergang. Intrazelluläre Aktivierung durch Umwandlung zum 5'-Triphosphat (dFdCTP) mit Hilfe von Nucleosidkinasen (z. B. Deoxycytidinkinase). Selbstinduktion der Aktivierung. Terminierung der DNS-Kettenverlängerung. Störung der DNS-Synthese durch Hemmung von DNS-Polymerasen und Einbau als »falsche Base« in die DNS und RNS. Hemmung der Ribonucleotidreduktase. Induktion von Apoptose. Die zytostatische Wirkung ist abhängig von der intrazellulären Akkumulation der o.g. dFdC-Nucleotide. Eine maximale Akkumulation wird erreicht, wenn die Plasmakonzentration von dFdC mindestens 15–20 µmol/l beträgt. Dies wird mit einer Infusionsdosisrate von 10 mg/m <sup>2</sup> KOF × min erreicht.	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Flu-like-Syndrom,</li> <li>■ Ödembildung,</li> <li>■ Myelotoxizität (Hepato- toxizität), (Nephro- toxizität),</li> <li>■ Mukositis</li> </ul>	Von Gemcitabin sind bislang keine klinisch signifikanten Wechselwirkungen mit anderen Arzneistoffen bekannt.	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Knochenmarkinsuffizienz,</li> <li>■ schwere Leber- und Nierenschäden</li> </ul>	i.v.
Ifosfamid (=IFO, IFX)	Oxazaphosphorinderivat. Alkylierung (s. auch Cyclophosphamid). Wie bei Cyclophosphamid ist die Aktivierung in der Leber obligat; es erfolgt aber eine langsamere Freisetzung der alkylierenden Metaboliten.	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Nephrotoxizität,</li> <li>■ Neurotoxizität,</li> <li>■ Myelotoxizität (Hepato- toxizität)</li> </ul>	Antidiabetika, eine (auch vorausgegangene) Gabe von Cisplatin kann die Toxizität auf Nieren, Blut und ZNS von Holoxan verstärken. Holoxan kann die Bestrahlungsreaktion der Haut verstärken.	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Neuropathie,</li> <li>■ Niereninsuffizienz,</li> <li>■ Knochenmarkinsuffizienz,</li> <li>■ schwerer Leberschaden</li> </ul>	i.v. (ZVK)
Methotrexat (=MTX)	Antimetabolit, Folsäureantagonist. Zelluläre Aufnahme durch aktiven Membrantransport. Intrazelluläre Akkumulation in Form von Polyglutamat. Spezifische Hemmung der Dihydrofolatreduktase. Hemmung der Purin-de-novo-Synthese. Antagonisierbar durch Tetrahydrofolsäurederivate.	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Myelotoxizität,</li> <li>■ Hepatotoxizität,</li> <li>■ Nephrotoxizität,</li> <li>■ Mukositis/Stomatitis,</li> <li>■ Photosensitivität</li> </ul>	Nichtsteroidale Antiphlogistika, Phenytoin, Barbiturate, Tetracycline, Chloramphenicol, Sulfonamide, p-Aminobenzoesäure, p-Aminohippursäure, Metamizol. Erhöhung der Wirkung oraler Antikoagulantien. Die gleichzeitige Verabreichung von Folsäurepräparaten kann die Wirksamkeit von Methotrexat beeinträchtigen und aufheben.	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Knochenmarkinsuffizienz,</li> <li>■ Leberschädigung,</li> <li>■ Niereninsuffizienz</li> </ul>	i.v., i.m., oral
Mitomycin C (=MMC)	Alkylierung. Aktivierung in praktisch allen Geweben durch Reduktion über das Cytochrom-P450-Enzymsystem und andere Reduktasen bzw. nichtenzymatisch durch Säure- oder Basenkatalyse zum Chinon, bevorzugt unter anaeroben Bedingungen (bioreduktive Alkylierung). Deshalb besteht eine größere Sensitivität hypoxischer, azidotischer Zellpopulationen.	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Myelotoxizität</li> </ul>	Vincaalkaloide. Verstärkung der Knochenmarktoxizität durch Vitamin B <sub>2</sub> , B <sub>6</sub> , B <sub>12</sub> , C, K <sub>1</sub> , Orotsäure, Cysteine, Natriumditithionit.	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Knochenmarkinsuffizienz</li> </ul>	i.v. (ZVK), lokal (Instillation)

Mitoxantron (=MITOX, MIX)	Interkalation mit der DNS und der Folge der Hemmung der DNS- und RNS-Synthese. Blockierung der Zellen in der G2-Phase. Hemmung der Topoisomerase II. Radikalbildung. Hemmung der Angiogenese.	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Kardiotoxizität,</li> <li>■ Myelotoxizität</li> </ul>	Nicht mit Heparin oder anderen Medikamenten in einer Infusion mischen.	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Vorbestehende Herzschäden,</li> <li>■ Knochenmarkinsuffizienz</li> </ul>	i.v., lokal (intra-pleural, -peritoneal)
Paclitaxel (=PAC)	Wirkstoff aus der Rinde der nordamerikanischen Eibe ( <i>Taxus brevifolia</i> ). Halbsynthetische Herstellung unter Verwendung der Ausgangssubstanz 10-Deacetylbaaccatin aus den Blättern von <i>Taxus baccata</i> . Antimikrotubuläre Wirkung: Störung der strukturellen Reorganisation der intrazellulären Mikrotubuli, dadurch dass deren Depolymerisation verhindert und die Aggregation freier Tubulinheiten gefördert wird. Es kommt zur Akkumulation sehr stabiler, funktionsgestörter Tubuli. Durch die Störung im Bereich der Mikrotubuli können sich auch der Spindelapparat nicht ausbilden und eine regelrechte Mitose nicht ablaufen. Es kommt zur Akkumulation der Zellen in der G2/M-Phase und damit nicht mehr zum Übertritt in die G1-Phase. Induktion von Apoptose (z. T. p53-unabhängig). Das als Detergens verwendete polyäthoxylierte Rizinusöl (Cremophor EL) trägt wahrscheinlich mit zur Wirkung bei, indem es den Eintritt von Zellen in die Mitosephase blockiert bzw. die Aktivität des P170-Glykoproteins bei »multiple drug resistance« hemmt.	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Allergische,</li> <li>■ Reaktion (obligate Prophylaxe),</li> <li>■ Myelotoxizität,</li> <li>■ Neurotoxizität,</li> <li>■ Kardiotoxizität</li> </ul>	Erhöhung des Doxorubicinspiegels bei gleichzeitiger Gabe. Ketoconazol hemmt den CYP-Metabolismus von Paclitaxel.	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Überempfindlichkeit,</li> <li>■ Knochenmarkinsuffizienz,</li> <li>■ Neuropathie,</li> <li>■ schwere Herzschäden</li> </ul>	i.v.
Vinblastin (=VBL)	Mitosehemmer. Hemmung der intrazellulären Tubulinsynthese. Arretierung der Zellen in der Metaphase der Mitose. Störung der DNS- und RNS-Synthese. Insbesondere durch Vindesin Stimulation der Adenylatzyklase zur Bildung von »second messenger« (cAMP) und damit Hemmung der Zellteilung. Hemmung sekretorischer Zellleistungen (Albumin, Lipoprotein)	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Myelotoxizität,</li> <li>■ Neurotoxizität,</li> <li>■ Mukositis,</li> <li>■ Ileusgefahr</li> </ul>	Bei Kombination mit Mitomycin innerhalb von Minuten bis zu mehreren Stunden nach Injektion von Vinkaalkaloiden Bronchospasmus und Atemnot möglich (bis zu 2 Wochen nach der letzten Mitomycingabe). Kombination von Bleomycin und Cisplatin: Raynaud-Syndrom (bei Patienten mit Hodentumor). Verminderte Blutspiegel von Phenytoin, erhöhte Krampffrequenz. L-Asparaginase kann bei Verabreichung vor Vinblastinsulfat dessen hepatische Clearance vermindern.	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Knochenmarkinsuffizienz,</li> <li>■ Neuropathie,</li> <li>■ Darmtransportstörung</li> </ul>	i.v. (ZVK)

## Myelotoxizität

Myelotoxisch wirksame Substanzen führen zu einer verminderten Zellbildung im Knochenmark mit Proliferationsstörung hämatopoetischer Zellen. Die Panzytopenie ist definiert als Anämie, Leukozytopenie und Thrombozytopenie.

Die Dosierung myelotoxischer Zytostatika erfolgt in Abhängigkeit von der im peripheren Blut gemessenen Leukozyten-, Granulozyten- und Thrombozytenzahl. Darüber hinaus müssen bei geplanter Chemotherapie Grad und Dauer der chemotherapiebedingten Myelosuppression bestimmt werden. Der Eintritt der Myelosuppression nach Gabe von Zytostatika ist substanzspezifisch unterschiedlich. In **Tab. 6.4** werden Eintritt und Dauer der Knochenmarkinsuffizienz in Abhängigkeit vom verwandten Zytostatikum dargestellt.

Die Dosis des Chemotherapeutikums wird den hämatologischen Parametern angepasst (**Tab. 6.5**).

Durch die Untersuchungen von Pizzo (1984) konnte gezeigt werden, dass der Grad der Granulozytopenie mit Auftreten schwerer infektiöser Komplikationen korreliert. Eine Granulozytopenie von weniger als 1000 pro mm<sup>3</sup> verursacht bei 12% der Patienten eine fieberhafte Infektion. Ein Granulozytenabfall auf Werte von weniger als 100 Granulozyten pro mm<sup>3</sup> führt sogar bei 30% der Patienten zu einem fieberhaften Infekt. Mit zunehmender Dauer der Granulozytopenie steigt zudem die Inzidenz der Sepsis bis auf 100% an.

Aufgrund der nur kurzen Halbwertszeit der Granulozyten (6 h) sind Granulozytentransfusionen nur von begrenztem klinischem Nutzen.

Die Myelotoxizität stellte lange Zeit bei vielen Therapien die limitierende Nebenwirkung dar. Mit der Möglichkeit, hämatopoetische Wachstumsfaktoren, die die Bildung der verschiedenen Blutzellen und ihre Ausreifung regulieren, gentechnologisch, d. h. rekombinant, herzustellen, konnte die Myelotoxizität als limitierender Faktor überwunden werden (Bronchud et al. 1988; Gabilove et al. 1988). Bokemeyer (2002) zeigte einen Überlebensvorteil von Patienten unter Chemotherapie, bei denen der Hämoglobinwert unter Chemotherapie auf über 10,5 g/dl eingestellt wurde, sodass der Therapieerfolg hierdurch auch diesbezüglich positiv zu beeinflussen ist.

Zu den humanen koloniestimulierenden Faktoren der Hämatopoese gehören (Platzer 1990): GM-CSF, G-CSF, M-CSF, SCF, IL-3, IL-6, IL-11, Erythropoetin und Thrombopoetin.

Von klinischer Bedeutung sind heute:

- G-CSF (z. B. Filgastim, Lenogastim),
- GM-CSF (z. B. Molgramostim),
- Erythropoetin.

Golde (1990) konnte unterschiedliche In-vivo-Effekte der hämatopoetischen Wachstumsfaktoren auf die entspre-

**Tab. 6.4.** Zeitliche Differenzen im Auftreten des Nadirs in Abhängigkeit vom verwandten Zytostatikum

Substanz	Tag der maximalen Myelosuppression (»Nadir«)
Vinblastin	4–10
Doxorubicin	6–13
Epirubicin	6–13
Mitoxantron	6–13
Methotrexat	7–14
Ifosfamid	7–14
Gemcitabin	7–14
5-Fluorouracil	9–14
Docetaxel	10–12
Paclitaxel	10–12
Cisplatin	12–14
Carboplatin	12–14
Etoposid	16

**Tab. 6.5.** Myelotoxisch wirksame Substanzen – Richtlinien zur Dosisreduktion

Leukozyten/nl	>3000	2500–3000	2000–2500	<2000
Thrombozyten/nl	>150000	100000–150000	75000–100000	<75000
<ul style="list-style-type: none"> <li>— Cisplatin</li> <li>— Carboplatin</li> <li>— Docetaxel</li> <li>— Doxorubicin</li> <li>— Etoposid</li> <li>— Epirubicin</li> <li>— 5-Fluorouracil</li> <li>— Gemcitabin</li> <li>— Ifosfamid</li> <li>— Methotrexat</li> <li>— Mitomycin C</li> <li>— Mitoxantron</li> <li>— Paclitaxel</li> <li>— Vinblastin</li> </ul>	100% der Soll dosis	75% der Soll dosis	50% der Soll dosis	Verschiebung bis zur Überwindung des Nadirs

chenden Zielzellen nachweisen (**Tab. 6.6**). Kuderer et al. zeigten in einer Metaanalyse von 14 randomisierten Studien mit Kontroll-/Placebo-Arm und prophylaktischer G-CSF-Gabe bei Standardchemotherapie (n=3091) einen signifikanten Rückgang febriler Neutropenien. Die Häufigkeit infektionsassoziierter Mortalität war unter G-CSF-Gabe ebenfalls signifikant reduziert. Die relative Dosisintensität war unter prophylaktischer G-CSF-Gabe signifikant höher als in der Kontrollgruppe (Kuderer et al. 2005). Inzidenz und Ausprägungsgrad der Mukositis konnte bei G-CSF-behandelten Patienten ebenfalls signi-



■ **Tab. 6.6.** Wachstumsfaktoren (+ stimuliert, ? mögliche Wirkung, – keine Wirkung)

Ziel	EPO	G-CSF	GM-CSF	Thrombopoetin
Erythropoese	+	–	–	
Neutropoese	–	+	+	
Eosinopoese	–	–	+	
Monopoese	–	–	+	
Lymphopoese	–	–	–	
Thrombopoese	+	–	?	+

■ **Tab. 6.7.** Dosierungshinweise hämatologischer Wachstumsfaktoren

Wachstumsfaktor	Dosierung	Applikation
G-CSF	5 µg/kg KG s.c. oder i.v.	Täglich, bis zur Überwindung der Nadirs
GM-CSF	5 µg/kg, maximal 10 µg/kg KG s.c.	Täglich, bis zur Überwindung der Nadirs
Erythropoetin	150 IE/kg KG s.c., Dosisescalation bis 300 IE/kg KG s.c bei ausbleibendem Retikulozytenanstieg nach 2–4 Wochen	3-mal pro Woche

fikant verringert werden (Gabrilove et al. 1988). Darüber hinaus konnte auch im Rahmen dieser Studie die Chemotherapie zeitgerecht bei allen Patienten verabreicht und die Gesamtzahl der Tage mit Neutropenie und behandlungsbedürftigem Fieber signifikant verkürzt werden.

Von den genannten Interleukinen zeigt das IL-11 nach myelotoxischer Therapie einen positiven Effekt auf die Thrombozytenregeneration (Du u. Williams 1994). Aufgrund der hohen Nebenwirkungsrate konnte aber in Deutschland und Europa keine Zulassung erfolgen.

Verbindliche Dosierungs- und Applikationsrichtlinien liegen bislang für die in ■ Tab. 6.7 genannten Substanzen vor.

Durch die Gabe von Depotpräparaten kann eine Verlängerung der Applikationsintervalle erzielt werden. Für Darbepoetin konnte ein Vorteil der Applikation im 3-wöchentlichen Intervall als Fixdosis (500 µg) gegenüber der gewichtsadaptierten wöchentlichen Gabe (2,25 µg/kg KG) nachgewiesen werden (Canon JL et al. 2005; Rizzo et al. 2002).

### Nephrotoxizität

Verschiedene Zytostatika können zu einer Nierenschädigung führen. Dabei werden akute Schäden wie z. B. nach Cisplatin und Methotrexat von verzögert eintretenden Schäden abgegrenzt. Akute Nierenschäden lassen sich zudem durch protektive Maßnahmen wie z. B. eine forcierte Diurese bei Cisplatingabe vermeiden.

Bei der Dosisberechnung von Chemotherapeutika mit renaler Ausscheidung oder renaler Toxizität muss die Nierenfunktion berücksichtigt werden (Carmichael 1992). Bei Nierenfunktionseinschränkung sind Dosisreduktio-

nen erforderlich. Die Dosismodifikation richtet sich nach der glomerulären Filtrationsrate, die abhängig vom Alter, Geschlecht und Körpergewicht des Patienten ist.

Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) errechnet sich wie folgt:

$$\text{GFR (ml/min)} = 140 - \text{Alter (Jahre)} \times \text{Körpergewicht (KG)} / 72 \times \text{Serumkreatinin.}$$

Bei weiblichen Personen wird dieser Wert mit dem Faktor 0,8 multipliziert.

Liegt die glomeruläre Filtrationsrate unter 60%, so sind Dosismodifikationen erforderlich (■ Tab. 6.8).

Liegt die glomeruläre Filtrationsrate unter 10%, so ist eine Dosisanpassung auf 25–50% der errechneten Gesamtdosis vorzunehmen. Kontraindiziert sind dann Cisplatin, Streptozotocin und hochdosiertes Methotrexat.

Das alleinige Serumkreatinin ist zur Beurteilung der Nierenfunktion nicht ausreichend, da erst bei einer Funktionseinschränkung von mehr als 50% ein Anstieg des Serumkreatinins zu verzeichnen ist (»kreatininblinder Bereich«). Unter Zugrundelegung der glomerulären Filtrationsrate (Normalwert: 93–156 ml/min) erfolgt die Dosierung renal ausgeschiedener oder potenziell nephrotoxisch wirksamer Chemotherapeutika bei einer glomerulären Filtrationsrate von mehr als 60% der Sollgröße in unveränderter, d. h. nicht reduzierter Form.

Voraussetzung zur Durchführung einer zytostatischen Therapie mit renal ausgeschiedenen oder potenziell nephrotoxischen Substanzen ist der Ausschluss einer Harnwegsobstruktion. Abflusshindernisse müssen vor Einleitung einer Therapie beseitigt werden. Patienten mit Harnableitung unter Verwendung von Darmabschnitten (Neoblase, Pouches) können unter der Therapie über einen eingelegten Dauerkatheter abgeleitet werden, um

eine erneute Resorption der nephrotoxisch und myelotoxisch wirksamen Substanzen aus dem Urin zu vermeiden (Fossa et al. 1990; Krege et al. 2003).

Als protektive Maßnahmen ist, wie bereits erwähnt, eine verstärkte Flüssigkeitszufuhr vor Einleitung der Therapie erforderlich.

Abzugrenzen von einer Nierenschädigung durch das toxische Potenzial verschiedener Chemotherapeutika ist das akute Nierenversagen, das durch Tumorzerfall unter erfolgreicher Zytostatikatherapie auftreten kann (»rapid tumor lysis syndrome«).

## Hepatotoxizität

Für Chemotherapeutika, die in der Leber metabolisiert werden, wird bei eingeschränkter Leberfunktion (basierend auf der Bestimmung von Bilirubin und SGOT) eine Dosisreduktion empfohlen (■ Tab. 6.9). Verbindliche Richtlinien liegen nicht vor.

■ **Tab. 6.8.** Dosierungsrichtlinie für Zytostatika bei Einschränkung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) auf 10–60% der Sollgröße

Substanz	Dosierung in % der errechneten Gesamtdosis
Bleomycin	75
Cisplatin	50
Carboplatin	75
Docetaxel	100
Doxorubicin	100
Epirubicin	100
Etoposid	75
5-Fluorouracil	100
Ifosfamid	50
Mitomycin C	75
Methotrexat	50
Paclitaxel	100
Vinblastin	75

Die Beurteilung der Leberfunktion erfolgt anhand des Serumbilirubins, der Serumtransaminasen SGOT/SGPT, der  $\gamma$ -GT und der alkalischen Phosphatase. Bei erhöhten Transaminasen müssen differenzialdiagnostische Erkrankungen wie Herzinfarkt, Muskelerkrankungen, hämolytische Anämien und diabetische Stoffwechselstörungen ausgeschlossen werden. Bei Erhöhung der alkalischen Serumphosphatase wird das Enzym LAP (Leucinaminopeptidase) bestimmt, das die Unterscheidung zwischen osteogener und biliärer Phosphaterhöhung ermöglicht.

## Kardiotoxizität

Eine kardiovaskuläre Toxizität tritt in erster Linie bei Anwendung des Anthrazyklins Doxorubicin auf. Neuere Derivate wie Epirubicin und Mitoxantron können zwar ebenfalls eine Kardiomyopathie verursachen, besitzen jedoch eine größere therapeutische Breite.

Bezüglich der durch Anthrazykline verursachten Kardiotoxizität unterscheidet man eine dosisunabhängige Frühform, die mit supraventrikulären Herzrhythmusstörungen, ST-Streckenveränderungen und sehr selten mit letalen ventrikulären Herzrhythmusstörungen einhergeht (Bristow et al. 1978). Subakut kann es in seltenen Fällen nach 3–4 Wochen zu dem prognostisch ungünstigen Perikarditis-Myokarditis-Syndrom kommen.

Abzugrenzen von diesen frühen Veränderungen ist die dosisabhängige Spätform, bei der morphologische Veränderungen im Myokard nachzuweisen sind (Billingham et al. 1978). Diese treten ab einer kumulativen Dosis von 450 mg/m<sup>2</sup> KOF auf. Auch steigt dann das Risiko einer Kardiomyopathie überproportional an. Zusätzliche Risikofaktoren können dies beschleunigen.

Das Ausmaß der Herzinsuffizienz und der Belastungsdyspnoe wird nach den Kriterien der New York Heart Association (NYHA) beurteilt (■ Tab. 6.10).

Die kumulative Gesamtdosis darf für bestimmte Zytostatika nicht überschritten werden. Sie beträgt für Doxorubicin 450 mg/m<sup>2</sup> KOF, für Epirubicin 900 mg/m<sup>2</sup> KOF und für Mitoxantron 180 mg/m<sup>2</sup> KOF.

■ **Tab. 6.9.** Dosismodifikation hepatisch metabolisierter Zytostatika bei eingeschränkter Leberfunktion (Angabe in % der Standarddosis, Ø auf Applikation verzichten). (Mod. nach Schmoll et al. 1996)

Leberfunktion		Substanzen	
Bilirubin (× oberer Normwert)	SGOT (U/l)	Doxorubicin/Epirubicin Estramustinphosphat	Mitoxantron Methotrexat Etoposid
1–1,5	<60	100	100
1,5–2,5	60–180	100	75
2,5–5	>180	25	50
>5	>180	Ø	Ø

Neben den Anthrazyklinen können auch andere Chemotherapeutika kardiale Nebenwirkungen hervorrufen. So kann es unter Cisplatin, Etoposid und 5-Fluorouracil zu Ischämien des Herzmuskels kommen; bei 5-Fluorouracil, Paclitaxel und Docetaxel wird das Auftreten von Arrhythmien beschrieben (La Bianca et al. 1982). Nach hochdosierter Gabe von Ifosfamid kann es ebenfalls zum Auftreten einer Herzinsuffizienz kommen.

In der Diagnostik haben EKG, Thoraxröntgenaufnahmen und Laborwerte keinerlei prädiktiven Wert im Hinblick auf die Erfassung einer Kardiotoxizität. Sie dienen lediglich der Erfassung von Begleitrisikofaktoren. In der Verlaufskontrolle bewährt hat sich dagegen die Bestimmung der Ejektionsfraktion und der Ventrikelmotilität mittels Herzzinnenraumszintigraphie oder Echokardiographie. Bei einer Auswurffraktion unter 45% in Ruhe oder bei Verminderung um mehr als 10% von Zyklus zu Zyklus sollte auf die Fortsetzung der Therapie verzichtet werden.

### Pneumotoxizität

Die Beurteilung der therapiebedingten Lungenerkrankungen ist schwierig. Differenzialdiagnostisch müssen opportunistische Infekte, eine Lungenembolie (Hyperkoagulabilität bei Neoplasien) und das Auftreten tumorunabhängiger

Lungenerkrankungen berücksichtigt werden. Bestimmte Risikokonstellationen begünstigen jedoch bei Anwendung bestimmter Chemotherapeutika das Auftreten von therapieassoziierten Lungenveränderungen (■ Tab. 6.11).

Die häufigsten Lungenveränderungen sind eine chronische Pneumonitis und Fibrose, eine Hypersensitivitätspneumonitis (exogen allergische Alveolitis) und das nichtkardiale Lungenödem. Eine chronische Pneumonitis wird bei einer Vielzahl von Zytostatika beobachtet. Die Symptomatik besteht in einer Belastungsdyspnoe, trockenem Husten und grippalen Allgemeinbeschwerden. Im Thoraxröntgenbild stellen sich diffuse retikuläre, teilweise auch alveoläre Infiltrate dar. An eine Hypersensitivitätspneumonitis muss bei akut auftretender Dyspnoe möglicherweise mit trockenem Husten, Fieber oder Myalgien gedacht werden. Im Thoraxröntgenbild stellen sich hierbei bilhiläre, diffuse Infiltrate und evtl. begleitende Pleurargüsse dar. Die Symptomatik tritt meistens unmittelbar oder wenige Tage nach der Verabreichung der Medikamente auf, häufig nach Beendigung einer Steroidgabe.

Typischerweise finden sich im Differenzialblutbild vermehrt Eosinophile. Eine Hypersensitivitätspneumonitis wird in erster Linie durch Bleomycin und Methotrexat verursacht (Kreisman u. Wolkove 1992; Basser u. Green 1994). Ein Lungenödem kann im Zusammenhang mit der Verabreichung von Methotrexat beobachtet werden. Selten ist ein ARDS-ähnliches Krankheitsbild, das im Zusammenhang mit einer Bleomycinterapie vorkommen kann (Rosenow et al. 1992). Die Manifestation erfolgt in der Regel 6–12 Monate nach der Beendigung der Chemotherapie.

Wichtigste diagnostische Maßnahmen im Zusammenhang mit der Pneumotoxizität stellen neben der klinischen Untersuchung die Lungenfunktionsprüfung, die Röntgenthoraxaufnahme und ggf. das CT der Thoraxorgane dar.

### Neurotoxizität

Die Neurotoxizität stellt wie die Myelotoxizität einen therapielimitierenden Faktor vieler Chemotherapeutika dar (Kaplan u. Wiernik 1982). Leider gibt es hier im Ge-

■ Tab. 6.10. Kriterien der New York Heart Association (NYHA)

Klasse	Definition
I	Uneingeschränkte Belastbarkeit
II	Gewisse Einschränkung bei starker körperlicher Arbeit, aber der Patient kann ohne Atemnot ein Stockwerk Treppen steigen (oder 3 Häuserblocks weit gehen)
III	Gewisse Einschränkung bei alltäglichen Verrichtungen; Ersteigen eines Stockwerks (oder 3 Häuserblocks weit gehen) nur unter Schwierigkeiten
IV	Atemnot schon in Ruhe

■ Tab. 6.11. Klinische Risikokonstellationen für das Auftreten von chemotherapieassoziiertes Lungentoxizität. (Nach Cooper et al. 1986; Kreisman u. Wolkove 1992; Schmoll et al. 1996)

Klinische Konstellation	Antineoplastische Substanz
Kumulative Dosis überschritten	Bleomycin, Busulfan, Carmustin (BCNU)
Fortgeschrittenes Lebensalter	Bleomycin
Beatmung/O <sub>2</sub> -Gabe	Bleomycin, Cyclophosphamid, Mitomycin
Bestrahlungstherapie	Bleomycin, Busulfan, Mitomycin
Polychemotherapie	Carmustin, Mitomycin, Cyclophosphamid, Bleomycin, Methotrexat

gensatz zur Prävention der Myelotoxizität noch keine geeigneten Gegenmaßnahmen. Somit ist die Neurotoxizität häufig lebensqualitätsbestimmend.

Verschiedene neurologische Syndrome können durch Chemotherapeutika verursacht werden: eine akute oder chronische Enzephalopathie kann auftreten nach Cisplatin (selten), 5-Fluorouracil, Ifosfamid, Methotrexat (hauptsächlich bei hochdosierter Gabe, intrathekaler Gabe oder in Kombination mit Radiotherapie) und Vincristin. Zerebelläre Dysfunktionen werden im Zusammenhang mit 5-Fluorouracil genannt. Eine Dysfunktion der Hirnnerven kann durch Cisplatin und Vinkaalkaloide hervorgerufen werden. Beim Cisplatin ist hier besonders die Schädigung der Hörnerven zu nennen. Eine geringere Ototoxizität weist das Carboplatin auf. Entzündungen der Hirnnerven und des Rückenmarks können nach hochdosierter Methotrexatgabe auftreten bzw. wenn dieses in Kombination mit einer Radiotherapie verabreicht wird.

Die häufigsten peripheren Neuropathien kommen vor bei Cisplatin, Etoposid, Methotrexat, Paclitaxel und den Vinkaalkaloiden (Vincristin > Vinblastin; Obstipation: Vinblastin > Vincristin). Diese können nach Beendigung der Therapie noch zunehmen. Die Rückbildung erfolgt sehr langsam, Restschäden können bleiben. Die Neurotoxizität der Vinkaalkaloide tritt schon ab einer sehr geringen Dosis (ab 6 mg) auf. Sie umfasst neben der peripheren Neuropathie auch autonome Veränderungen (Obstipation, Impotenz, Hypotension).

Auch die Hirnnerven können in Mitleidenschaft gezogen werden (Rekurrens- und Fazialisparese, Optikusatrophy, Ptosis). Die Rückbildung erfolgt in Abhängigkeit von der kumulativen Dosis, teilweise sehr verzögert. Nach Verabreichung von Paclitaxel werden periphere und autonome Neuropathien beschrieben. Im Vordergrund stehen sensorische Störungen. Auch hier ist die Toxizität kumulativ.

Bei Verwendung potenziell neurotoxischer Substanzen muss daher vor Einleitung der Therapie eine neurologische Untersuchung mit Beurteilung der Sensibilität durchgeführt werden. Ebenso sollten die Funktionen der Hirnnerven (Audiogramm vor Cisplatingabe obligat) erfasst werden.

## Dermatotoxizität

Haut- und Schleimhautreaktionen treten bei den meisten Chemotherapeutika auf (Bronner u. Hood 1983). Man unterscheidet allergische Reaktionen (Cisplatin, Doxorubicin, Etoposid, 5-Fluorouracil, Methotrexat, Mitomycin C, Paclitaxel), toxische Erytheme (Bleomycin, Etoposid, Methotrexat), Hyperpigmentationen (Bleomycin, an den Schleimhäuten: Cisplatin, Doxorubicin, Etoposid), Photosensitivität (Bleomycin, 5-Fluorouracil, Methotrexat

und Vinblastin) sowie Nagelveränderungen (Bleomycin, Doxorubicin, 5-Fluorouracil und Methotrexat).

Das Ausmaß einer Mukositis wird durch die Leukozytendepression bestimmt, andererseits finden sich ausgeprägte Ulzera im Bereich der Schleimhäute auch ohne begleitende Granulozytopenie. Als Prophylaxe wird neben einer Hautpflege die Vermeidung von Schleimhautverletzungen (Vermeidung von Tabak, Alkohol, sehr heißen/kalten Speisen oder Getränken) sowie eine intensive Mundpflege (4-mal täglich 30 min) durchgeführt. Die Mundpflege beinhaltet 4-mal täglich durchgeführte Spülungen mit antiseptischen Lösungen (z. B. Hexoral) sowie die Entfernung vorhandener Speisereste und intensive Pflege der Zähne mit einer weichen Bürste.

Zahlreiche Zytostatika (Cisplatin, Carboplatin, Doxorubicin, Methotrexat, Vinblastin, Etoposid, Bleomycin, Ifosfamid, Cyclophosphamid, 5-Fluorouracil, Mitomycin) führen nach systemischer Anwendung zu reversibler Alopezie. Eisgekühlte Kopfhäuben können als Alopezieprophylaxe eingesetzt werden, verhindern den Haarausfall jedoch nicht vollständig.

## Emesis

Übelkeit und Erbrechen unter der Chemotherapie schränken die Lebensqualität der Patienten erheblich ein und können eine stationäre Aufnahme bedingen. Die verschiedenen Chemotherapeutika weisen eine unterschiedliche emetogene Potenz auf (■ Tab. 6.12). Einzelheiten zur Therapie der chemotherapieinduzierten Emesis sind in ► Kap. 8 »Supportive Maßnahmen« aufgeführt.

Ziel der antiemetischen Therapie (■ Tab. 6.13) ist es, sowohl das akute Erbrechen als auch das verspätet einsetzende Erbrechen und das vor einem neuen Behandlungszyklus entstehende sog. antizipatorische Erbrechen zu verhindern.

Die Verwendung der Antiemetika wird bei cisplatininduziertem Erbrechen unterschiedlich beurteilt. Fink et al. (1987) wiesen eine erhöhte Wirksamkeit von Ondansetron im Vergleich zu Metoclopramid bei akutem

■ Tab. 6.12. Chemotherapieinduziertes Erbrechen in Abhängigkeit vom verwandten Zytostatikum (Toxizitätsgrade)

Grad 1	Grad 2	Grad 3
Bleomycin Docetaxel Methotrexat Vinblastin	Carboplatin Doxorubicin Epirubicin Etoposid 5-Fluorouracil Ifosfamid Mitomycin Mitoxantron Paclitaxel	Cisplatin Estramustinphosphat

■ **Tab. 6.13.** Substanzen in der Behandlung der zytostatikainduzierten Nausea und Emesis

Substanz	Handelsname	Dosierung/Applikation
Metoclopramid	Paspertin/MCP	10–30 mg/Tag i.v.
Dimenhydrinat	Vomex	10–30 mg/Tag i.v.
Triflupromazin	Psyquil	10–30 mg/Tag i.v.
Ondansetron*	Zofran	8–32 mg/Tag i.v.
Aprepitant	Emend	125 mg/Tag 1 p.o., 80 mg/Tag 2 und 3 p.o.
Dexamethason		8–12 mg/Tag p.o.

\* Vergleichbar zu Ondansetron sind die Substanzen Dolasetron, Granisetron, Tropisetron.

cisplatininduziertem Erbrechen nach. 73% der mit Ondansetron therapierten Patienten wiesen eine vollständige Kontrolle der Emesis auf im Gegensatz zu 41% der mit Metoclopramid behandelten Patienten. Einen positiven Effekt hat außerdem Kortison.

Eine neue Generation der antiemetisch wirksamen Substanzen bildet die Gruppe der Neurokinin-1-Rezeptor-Antagonisten (NK1-Antagonisten). Diese verhindern die Bindung von Mediatoren wie beispielsweise Substanz P an den NK1-Rezeptor, der sowohl in der akuten wie auch in der verzögerten Phase der Emesis eine wichtige Rolle spielt. Während für die 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonisten eine im Therapieverlauf nachlassende Wirkung beschrieben wird, bleibt die der NK1-Antagonisten auch nach mehreren Zyklen erhalten und kann so eine Protektion gegen Nausea und Emesis über mehrere Therapiezyklen gewährleisten (de Wit et al. 2003; Hesketh et al. 2003). In klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass die orale Gabe von Aprepitant in einem Kombinationsregime mit einem Serotoninrezeptorantagonisten plus Dexamethason akutes und verzögertes Erbrechen bei hoch emetogenen, auf Cisplatin basierenden Chemotherapien verhindern kann (Aapro et al. 2005)

### Beeinträchtigung der Fertilität und Induktion von Zweitumoren

■ **Tab. 6.14** gibt eine Übersicht über die zytostatikabedingte Keimzellschädigung.

In der Urologie spielt die gonadale Toxizität in erster Linie bei den Hodentumorpatienten eine Rolle, da die anderen urologischen Tumoren eher im höheren Lebensalter auftreten. Erschwerend kommt hinzu, dass Hodentumorpatienten bereits zu 50–70% prätherapeutisch eine verminderte Fertilität aufweisen (Fossa et al. 1985). Nach Verabreichung einer Kombinationschemotherapie mit PVB oder PEB kommt es bei 70–90% der Patienten zu einer Azoospermie (Drasga et al. 1983). Nach 1–3

■ **Tab. 6.14.** Zytostatika, die mit unterschiedlicher Fertilitätseinschränkung assoziiert sind

	Spermatotoxisch	Ovarielle Dysfunktion
Gesichert	Chlorambucil	Chlorambucil
	Cyclophosphamid	Cyclophosphamid
	Nitrosoharnstoff	Busulfan
	Busulfan	CCNU
	Procarbazin	
	CCNU	
Wahrscheinlich	Doxorubicin	Doxorubicin
	Vinblastin	Vinblastin
	Cytarabin	Procarbazin
	Cisplatin	
Unwahrscheinlich	Methotrexat	Methotrexat
	5-Fluorouracil	5-Fluorouracil
	6-Mercaptopurin	6-Mercaptopurin
	Vincristin	Actinomycin D
	Vincristin	
Nicht bekannt	Bleomycin	Etoposid
	Etoposid	Nitrosoharnstoff
	Cisplatin	

Jahren weisen jedoch 50–60% der Patienten wieder eine Spermatogenese auf (Fossa et al. 1985). Von Bedeutung ist in diesem Zusammenhang auch die Anzahl und Art der verabreichten Chemotherapiekurse. So ist nach 2 Kursen einer PEB-Polychemotherapie keine längerdauernde Beeinträchtigung der Fertilität zu befürchten (Pont u. Albrecht 1997).

Eine kumulative Cisplatin-Dosis über 600 mg/m<sup>2</sup> KOF führt dagegen zu einer bleibenden Infertilität (Petersen et al. 1994).

Zytostatika sind prinzipiell mutagene Substanzen. So behindern Vinkaalkaloide die Ausbildung des für die Zellteilung benötigten Spindelapparates, Alkylanzien inhibieren die Reduplikation der DNA. Im Tierexperiment konnten mutagene Schädigungen an Keimzellen im Sinne von chromosomalen Translokationen induziert werden, die theoretisch vererbbar sind. Für den Menschen ließ sich diesbezüglich anhand bisher vorliegender Ergebnisse kein erhöhtes Missbildungsrisiko für die Nachkommen chemotherapierter Patienten im Vergleich zur Normalbevölkerung zeigen. Ebenso gibt es bisher keinen Anhalt für ein erhöhtes Tumorrisiko der Nachkommen ehemaliger Tumorpatienten (Thurber 1989).

Andererseits besteht die Möglichkeit beim behandelten Patienten selbst, einen Zweitumor zu entwickeln. Größere Serien liegen im Zusammenhang mit dem Morbus Hodgkin vor, bei dem das Risiko einer therapieassoziierten sekundären akuten myeloischen Leukämie besteht. Allgemein wird die AML als häufigste Zweitneoplasie nach Chemotherapie betrachtet. Bei Hodentumorpatienten, die im Rahmen der Polychemotherapie Etoposid in einer Gesamtdosis >2 g erhielten, liegt das Risiko einer sekundären AML 3- bis 8-fach höher gegenüber der Normalbevölkerung (Nichols et al. 1993; Bokemeyer et al. 1994). Solide Zweitneoplasien stehen vorwiegend mit einer vorangegangenen Strahlentherapie im Zusammenhang.

### Zytostatika und Schwangerschaft

Macht eine Erkrankung während, insbesondere im frühen Schwangerschaftsstadium, eine chemotherapeutische Behandlung notwendig, so ist mit der Patientin im Einzelfall zu prüfen und abzuwägen, ob die Schwangerschaft abgebrochen werden sollte, oder ob die Risiken einer zunächst zuwartenden Haltung mit späterem Beginn der Chemotherapie vertretbar sind.

#### Hinweis

Als generelle Richtlinie kann folgendes gelten: Eine zytostatische Therapie ist im 1. Trimenon der Schwangerschaft kontraindiziert. Sofern eine gesicherte Indikation für eine zytostatische Behandlung besteht, muss der Patientin der Schwangerschaftsabbruch nahegelegt werden.

Im 2. und 3. Trimenon ist eine Fortsetzung der Schwangerschaft unter gewissen Umständen möglich. Dennoch muss auch hier die Indikation zur zytostatischen Therapie genau geprüft werden, insbesondere auch, ob der Beginn

der Behandlung nicht so weit aufgeschoben werden kann, bis das Kind lebensfähig ist und die Geburt eingeleitet werden kann (Sauer 2000).

### 6.2.3 Wechselwirkungen in der Anwendung von Zytostatika

Die Kombination von Zytostatika mit anderen Substanzen bedingt in der Regel eine vermehrte Toxizität. Substanzen mit additivem toxischem Potenzial zeigt Tab. 6.15. So hat die Kombination von Cisplatin mit Cephalosporinen oder Aminoglycosiden eine vermehrte Nephrotoxizität und Ototoxizität zur Folge.

Ein weiterer unerwünschter Effekt in der Wechselwirkung von Zytostatika mit anderen Substanzen sind antagonistische Mechanismen, die die Wirkung des Zytostatikums abschwächen (Tab. 6.16).

Die Kombination mehrerer Chemotherapeutika oder Zufügen anderer Substanzen soll einen synergistischen Effekt erzielen. Synergistische Wirkung wurde bei der Anwendung der in Tab. 6.17 aufgeführten Substanzen erzielt.

Zytostatika können zu einer Wirkungsverstärkung oraler Antidiabetika, Antikoagulanzen und Narkotika führen.

Tab. 6.15. Substanzen mit additivem toxischem Potenzial

Zytostatikum	Additivum	Gesteigerte Toxizität
Bleomycin	Cyclophosphamid	Pneumotoxizität
Cisplatin/ Carboplatin	Vinblastin Doxorubicin Methotrexat Ifosfamid Metoclopramid Furosemid Amphotericin B Cephalosporine Aminoglykoside	Nephrotoxizität       Nephrotoxizität + Ototoxizität
Doxorubicin	Mitoxantron Epirubicin Cyclophosphamid Antrazykline	Kardiotoxizität
5-Fluorouracil	Interferon- $\alpha$ Amphotericin B Allopurinol Leucovorin	Myelotoxizität
Methotrexat	Alkohol Cisplatin Aminoglykoside Trimethoprim Etoposid	Hepatotoxizität Nephrotoxizität  Pneumotoxizität
Vinblastin	Mitomycin	Pneumotoxizität

Dies kann zu lebensbedrohlichen Hypoglykämien, Blutungen oder einer Apnoe führen (■ Tab. 6.18).

### 6.2.4 Applikationshinweise

Bei systemischer Applikation dürfen die Zytostatika aufgrund möglicher physikalischer und chemischer Unverträglichkeiten in der Regel nicht als Mischinfusion zubereitet werden. Die meisten Zytostatika führen zu einer starken lokalen Reaktion auch des Gefäßsystems, sodass die venöse Injektion von Chemotherapeutika über großlumige Zugänge erfolgen soll. Dies ist in der Regel durch Punktion zentral gelegener Gefäße wie der V. subclavia oder V. cava superior möglich. Die Applikation der Substanzen erfolgt über einen zentralen Venenkatheter. Die Lage des Applikationssystems wird radiologisch bzw. mittels EKG überprüft.

Bei wiederholter systemischer Anwendung von Zytostatika kann die Implantation eines subkutan gelegenen Applikationssystems mit Zugang zu einem zentralvenösen Gefäß, in der Regel der V. subclavia, alternativ auch der V. brachiocephalica, durchgeführt werden (■ Abb. 6.2). Die Punktion des leicht zu tastenden Reservoirs geschieht über ein speziell dafür gefertigtes Punktionssystem. Ein venöses Portsystem kann bis zu 2000-mal punktiert werden.

■ Tab. 6.16. Antagonistische Mechanismen mit Abschwächung der Wirkung des Zytostatikums

Zytostatikum	Additivum mit antagonistischer Wirkung
Cisplatin	Aluminiumkomplexbildner
	Metoclopramid
Carboplatin	Natriumthiosulfat
Doxorubicin	Barbiturate
Epirubicin	Barbiturate
5-Fluorouracil	Tamoxifen
	Dipyridamol
Ifosfamid	N-Acetylcystein
Methotrexat	Bleomycin
	Vincaalcaloide
	Penicillin
	Allopurinol
	Glukokortikoide
Paclitaxel	Doxorubicin
	Etoposid
Vinblastin	Cisplatin

■ Tab. 6.17. Synergistischer Wirkmechanismus bei der Kombination mehrerer Substanzen

Zytostatikum	Additivum mit synergistischer Wirkung
Doxorubicin	Amphotericin
	Verapamil
Etoposid	Vincristin
	Vinblastin
5-Fluorouracil	Amphotericin B
	Allopurinol
	Vincristin
	Vinblastin
	Kalziumfolinat
	Interferon
Ifosfamid	Cisplatin
	5-Fluorouracil
	Barbiturate
	Allopurinol
Methotrexat	Glukokortikoide
	Amphotericin B
	Tetrazykline
	Sulfonamide
	Metamizol
	Trimethoprim
	Barbiturate
	Phenytoin
	Salicylate
	Probenecid
Mitoxantron	Diazepam
	Verapamil
	Trizyklische Antidepressiva
Mitomycin	Cisplatin
Vinblastin	Interferon
	Verapamil
	Nifedipin
	Tamoxifen
	Estramustinphosphat

■ Tab. 6.18. Implikationen einiger Chemotherapeutika mit Antidiabetika, Antikoagulanzen und Narkotika

Zytostatikum	Substanz	Nebenwirkung
Methotrexat	Antikoagulanzen	Blutung
	Antidiabetika	Hypoglykämie
Ifosfamid	Antidiabetika	Hypoglykämie
	Antikoagulanzen	Blutung

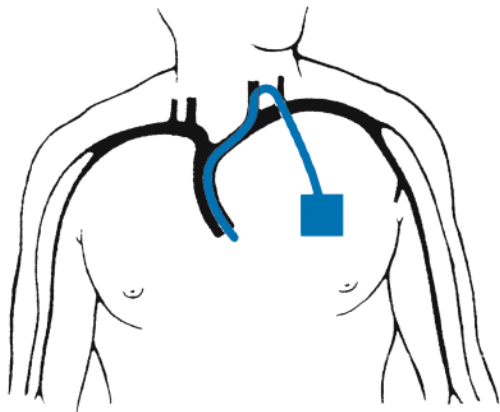
■ **Tab. 6.19.** Spezielle Maßnahmen bei Paravasaten einiger Zytostatika – Paravasate. (Mod. nach Barth u. Kloke 2003)

Substanz	Maßnahme
Cisplatin	3 Tage lang 4-mal 15–20 min Eisumschläge und Hochlagern der Paravasatstelle (Larson 1982; van Sloten Harwood et al. 1984)
	oder: Paravasatstelle mit 4 ml einer Mischung aus 4 ml von 10%-igem Natriumthiosulfat ( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ )-Lösung und 6 ml Wasser für Injektionszwecke infiltrieren (Ignoffo u. Friedmann 1980; Leyden u. Sullivan 1983)
	oder: mit 1 ml Ascorbinsäure (50 mg/ml) infiltrieren (Ignoffo u. Friedmann 1980)
Doxorubicin und Epirubicin	3 Tage lang 4-mal 15–20 min Eisumschläge und Hochlagern der Paravasatstelle (Larson 1982; van Sloten Harwood et al. 1984)
	oder: 25–50 mg Hydrokortison pro geschätztem ml Paravasat subkutan oder intradermal injizieren (Bellone 1981; van Sloten Harwood et al. 1984)
	oder: Paravasatstelle mit 2 Ampullen (à 150 IE) Hyaluronidase (z. B. Kinetin), gelöst in 5 ml 0,9%-iger NaCl-Lösung, infiltrieren, danach Paravasatbereich mit 3 Ampullen Hyaluronidase, gelöst in ca. 20 ml 0,9%-iger NaCl-Lösung, infiltrieren und aufschwemmen, dann weitere 3–4 Infiltrationen von ca. je 20 ml 0,9%-iger NaCl-Lösung und zur Beschleunigung des Abflusses die betroffene Stelle hochlagern (Gallmeier 1979)
	oder: Paravasatbereich mit 5000 IE Heparin (z. B. Liquemin), gelöst in 5–20 ml 0,9%-iger NaCl-Lösung großflächig unter- und umspritzen, danach dasselbe mit 4 mg Dexamethason (z. B. Decadron-Phosphat, Fortecortin)
	oder: 100 mg Hydrokortison (Köstering u. Nagel 1982; Wander u. Nagel 1985)
	oder: Paravasatbereich mit 5–20 ml 8,4%-iger (1 mol) Natriumhydrogenkarbonatlösung unter- und umspritzen, danach dasselbe mit 4 mg Dexamethason (z. B. Decadron-Phosphat, Fortecortin)
	oder: 100 mg Hydrokortison; 2-mal täglich 1% Hydrokortison-Creme (z. B. Cordes H); ca. 24 h mit Eisbeuteln abdecken; Umspritzungen, falls erforderlich, wöchentlich mehrmals wiederholen (Köstering u. Nagel 1982)
Estramustin	50–100 mg Hydrokortison infiltrieren; 1% Hydrokortison-Creme (z. B. Cordes H) mehrmals auftragen; 24 h lang Eispackungen auflegen
Etoposid/VP16	Paravasatstelle mit 1 ml Hyaluronidase (150 IE; z. B. Kinetin) infiltrieren und mäßige Wärmeanwendung (van Sloten Harwood u. Aisner 1984)
Mitomycin C	Paravasatbereich mit 5000 IE Heparin (z. B. Liquemin), gelöst in 5–20 ml 0,9%-iger NaCl-Lösung, großflächig unter- und umspritzen, danach dasselbe mit 4 mg Dexamethason (z. B. Decadron-Phosphat, Fortecortin)
	oder: 100 mg Hydrokortison (Köstering u. Nagel 1982; Wander u. Nagel 1985)
	oder: Paravasatbereich mit 5–20 ml 8,4%-iger (1 mol) Natriumhydrogenkarbonatlösung unter- und umspritzen, danach dasselbe mit 4 mg Dexamethason (z. B. Decadron-Phosphat, Fortecortin)
	oder: 100 mg Hydrokortison; 2-mal täglich 1% Hydrokortison-Creme (z. B. Cordes H); ca. 24 h mit Eisbeuteln abdecken; Umspritzungen, falls erforderlich, wöchentlich mehrmals wiederholen (Köstering u. Nagel 1982)
	oder: Paravasatstelle mit 4 ml einer Mischung aus 4 ml von 10%-igem Natriumthiosulfat ( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ )-Lösung und 6 ml Wasser für Injektionszwecke infiltrieren (Ignoffo u. Friedmann 1980; Leyden u. Sullivan 1983)
oder: mit 1 ml Ascorbinsäure (50 mg/ml) infiltrieren (Ignoffo u. Friedmann 1980)	
Vinblastin	Paravasatstelle schwach erwärmen
	oder: Paravasatstelle mit 1 ml Hyaluronidase (150 IE; z. B. Kinetin) infiltrieren und mäßige Wärmeanwendung (van Sloten Harwood u. Aisner 1984)
	oder: Paravasatstelle mit 2 Ampullen (à 150 IE) Hyaluronidase (z. B. Kinetin), gelöst in 5 ml 0,9%-iger NaCl-Lösung, infiltrieren, danach Paravasatbereich mit 3 Ampullen Hyaluronidase, gelöst in ca. 20 ml 0,9%-iger NaCl-Lösung, infiltrieren und aufschwemmen, dann weitere 3–4 Infiltrationen von ca. je 20 ml 0,9%-iger NaCl-Lösung und zur Beschleunigung des Abflusses die betroffene Stelle hochlagern (Gallmeier 1979)
	oder: Paravasatbereich mit 5000 IE Heparin (z. B. Liquemin), gelöst in 5–20 ml 0,9%-iger NaCl-Lösung großflächig unter- und umspritzen, danach dasselbe mit 4 mg Dexamethason (z. B. Decadron-Phosphat, Fortecortin)
	oder: 100 mg Hydrokortison (Köstering u. Nagel 1982; Wander u. Nagel 1985)
	oder: Paravasatbereich mit 5–20 ml 8,4%-iger (1 mol) Natriumhydrogenkarbonatlösung unter- und umspritzen, danach dasselbe mit 4 mg Dexamethason (z. B. Decadron-Phosphat, Fortecortin)



Die paravenöse Injektion einiger Zytostatika führt zu ausgeprägten Gewebereaktionen mit begleitender Rötung, Schwellung, Schmerzen und späterer Entwicklung von Nekrosen und ist daher als ernsthafte Komplikation zu betrachten. Treten Schmerzen oder eine Rötung auf und besteht der Verdacht auf ein Paravasat, so ist die weitere Injektion des Zytostatikums sofort zu beenden. Erfolgte die Applikation über einen peripheren Zugang, wird möglichst viel Flüssigkeit aspiriert und ggf. ein Antidot verabreicht.

■ Tab. 6.19 gibt eine Übersicht über spezielle Maßnahmen bei Paravasaten einiger Zytostatika.



■ Abb. 6.2. Venöser Port

### 6.2.5 Zubereitung und Entsorgung von Zytostatika

Die meisten Zytostatika greifen am Zellkern an. Dies führt in der Regel zu Veränderungen an der DNA und ihren Reparaturmechanismen. Somit sind die Substanzen potenziell karzinogen, teratogen und mutagen.

Diese möglichen Gefahren müssen bei der Zubereitung der Substanzen bedacht werden, sodass nur mit der Chemotherapie geschultes Personal damit betraut werden darf. Eine gefahrlosere und kostengünstigere Möglichkeit ist die Zubereitung der applikationsfertigen Substanz durch den kooperierenden Apotheker. Falls die zentrale Zubereitung durch den Apotheker nicht gewährleistet ist, muss diese unter bestimmten Schutzmaßnahmen von speziell geschultem Personal vorgenommen werden. Zu den Schutzvorrichtungen gehören:

- das Tragen von Handschuhen,
- Mundschutz
- Schutzbrille.

Die Zubereitung der applikationsfertigen Lösung wird unter Beachtung der genannten Schutzmaßnahmen an einer Werkbank mit vertikalem Flow der Sicherheitsstufe II vorgenommen. In ■ Tab. 6.20 werden Methoden der chemischen Inaktivierung für verschiedene Chemotherapeutika dargestellt.

■ Tab. 6.20. Chemische Inaktivierung verschiedener Zytostatika. (Nach Schaaf u. Schott 1984)

Substanz	Maßnahme	
Bleomycin	Verdünnung auf ca. 1%-ige Lösung. Zugabe von 1 g Ätznatron/100 ml. Nach 5 h mit Essig- oder Salzsäure neutralisieren.	Temperatur 900°C
Cisplatin	Behandeln mit verdünnter Salzsäure in Gegenwart von Aluminium (z. B. Bördel-Verschluss der Injektionsflasche). Die Substanz wird bis zum metallischen Platin reduziert.	Temperatur 700°C
Doxorubicin	Behandeln mit Chlorbleichlaug (Liquor Natrii hypochlorosi), die mit 10 Teilen Wasser verdünnt wurde. Die Oxidation des Wirkstoffmoleküls wird durch Entfärbung angezeigt.	Temperatur 700°C
Estramustin	Behandeln mit 5- bis 10%-iger methanolischer Natronlauge, 24 h bei Raumtemperatur.	Temperatur 1000°C
Etoposid	Keine Methode bekannt.	Temperatur 1000°C
5-Fluorouracil	a) Behandeln mit konzentrierter NaOH über mehrere Stunden. b) Verfahren analog bei Daunorubicin.	Temperatur 700°C
Ifosfamid	Geeignete Methoden werden noch entwickelt.	Keine Angaben
Methotrexat	Behandeln mit 1 nNaOH oder NH <sub>4</sub> OH-Lösung. Optimal wäre eine Autoklavierung dieser Lösung für 1 h bei 12,5 bar.	Temperatur 1000°C
Mitomycin	Behandlung mit starken Säuren, Zersetzung von Mitomycin bei pH-Wert 1.	Temperatur 1000°C
Mitoxantron	Pro Gramm Mitoxantron 20 g einer etwa 40%-igen Kalziumhypochloritlösung zusetzen (Abzug!).	Temperatur 1000°C
Vinblastin, Vincristin, Vindesin	Keine Methode bekannt. Vernichtung unproblematisch, da sehr temperaturlabil.	Temperatur 500°C

## 6.2.6 Chemotherapieprotokolle

### Cisplatin, Methotrexat

Indikation: metastasiertes Urothelkarzinom (■ Tab. 6.21).

### Methotrexat, Vinblastin, Doxorubicin (oder Epirubicin), Cisplatin

Indikation: metastasiertes Urothelkarzinom (■ Tab. 6.22).

### Gemcitabin/Cisplatin

Indikation: metastasiertes Urothelkarzinom (■ Tab. 6.23).

### Carboplatin, Taxol

Indikation: metastasiertes Urothelkarzinom (■ Tab. 6.24).

### Mitoxantron

Indikation: hormonrefraktäres Prostatakarzinom (■ Tab. 6.25).

### Docetaxel

Indikation: hormonrefraktäres Prostatakarzinom (■ Tab. 6.26).

### Cisplatin, Methotrexat, Bleomycin

Indikation: metastasiertes Peniskarzinom (■ Tab. 6.27).

### Cisplatin, Etoposid, Bleomycin

Indikation: Hodentumoren (alle Nichtseminome, fortgeschrittene Seminome; ■ Tab. 6.28).

### Cisplatin, Etoposid, Ifosfamid

Indikation: fortgeschrittene Germinalzelltumorstadien, chemotherapierefraktär, Pulmonalinsuffizienz (■ Tab. 6.29).

### Carboplatin

Indikation: Seminom im klinischen Stadium I (■ Tab. 6.30).

■ Tab. 6.21. Chemotherapieprotokoll für Cisplatin, Methotrexat

Substanz	Dosierung	Applikation
Cisplatin	70 mg/m <sup>2</sup> KOF	Tag 1
Methotrexat <sup>+</sup>	40 mg/m <sup>2</sup> KOF	Tag 8, 15

+ am Folgetag nach MTX-Gabe jeweils um 8 und 14 Uhr 12 mg Folsäure.

Wiederholung nach 21 Tagen.

■ Tab. 6.22. Chemotherapieprotokoll für Methotrexat, Vinblastin, Doxorubicin (oder Epirubicin), Cisplatin

Substanz	Dosierung	Applikation
Methotrexat <sup>+</sup>	30 mg/m <sup>2</sup> KOF	Tag 1, 15, 22
Vinblastin	3 mg/m <sup>2</sup> KOF	Tag 2, 15, 22
Doxorubicin*	30 mg/m <sup>2</sup> KOF	Tag 2
Cisplatin	70 mg/m <sup>2</sup> KOF	Tag 2

+ Am Folgetag nach MTX-Gabe jeweils um 8 und 14 Uhr 12 mg Folsäure.

\* Alternativ Epirubicin 45 mg/m<sup>2</sup> KOF

Wiederholung nach 28 Tagen.

■ Tab. 6.23. Chemotherapieprotokoll für Gemcitabin/Cisplatin

Substanz	Dosierung	Applikation
Gemcitabin	1250 mg/m <sup>2</sup> KOF	Tag 1, 8
Cisplatin	70 mg/m <sup>2</sup> KOF	Tag 2

Wiederholung nach 21 Tagen.

■ Tab. 6.24. Chemotherapieprotokoll für Carboplatin, Taxol

Substanz	Dosierung	Applikation
Taxol	175 mg/m <sup>2</sup> KOF	Tag 1
Carboplatin	400 mg/m <sup>2</sup> KOF	Tag 1

Wiederholung nach 21 Tagen.

■ Tab. 6.25. Chemotherapieprotokoll für Mitoxantron

Substanz	Dosierung	Applikation
Mitoxantron	14 mg/m <sup>2</sup> KOF (höchste Gesamtdosis 160 mg)	Tag 1

Wiederholung nach 21 Tagen.

■ Tab. 6.26. Chemotherapieprotokoll für Docetaxel

Substanz	Dosierung	Applikation
Docetaxel	75 mg/m <sup>2</sup> KOF	Tag 1

Wiederholung nach 21 Tagen.

■ **Tab. 6.27.** Chemotherapieprotokoll für Cisplatin, Methotrexat, Bleomycin

Substanz	Dosierung	Applikation
Cisplatin	70 mg/m <sup>2</sup> KOF	Tag 1
Methotrexat	40 mg/m <sup>2</sup> KOF	Tag 8, 16
Bleomycin	30 mg	Tag 8, 16

Wiederholung nach 21 Tagen.

■ **Tab. 6.28.** Chemotherapieprotokoll für Cisplatin, Etoposid, Bleomycin

Substanz	Dosierung	Applikation
Cisplatin	20 mg/m <sup>2</sup> KOF	Tag 1–5
Etoposid	100 mg/m <sup>2</sup> KOF	Tag 1–5
Bleomycin	30 mg	Tag 1, 9, 16

Wiederholung nach 21 Tagen.

■ **Tab. 6.29.** Chemotherapieprotokoll für Cisplatin, Etoposid, Ifosfamid

Substanz	Dosierung	Applikation
Cisplatin	20 mg/m <sup>2</sup> KOF	Tag 1–5
Etoposid	75 mg/m <sup>2</sup> KOF	Tag 1–5
Ifosfamid	1200 mg	Tag 1–5

Wiederholung nach 21 Tagen.

■ **Tab. 6.30.** Chemotherapieprotokoll für Carboplatin

Substanz	Dosierung	Applikation
Carboplatin	Gemäß AUC, 7 ml/min	Tag 1

Wiederholung nach 28 Tagen.

■ **Tab. 6.31.** Therapieoptionen nach immunhistochemischer Expressionsanalyse

Exprimiertes Protein	Therapeutikum
VEGF-R	Bevacizumab
EGF-R	Iressa, Erbitux
c-Kit	Glivec
PDGF-R	Glivec
HER-2	Trastuzumab
H-Ras	BAY 43-9006

## 6.2.7 Targetspezifische Therapie

Ziel der therapeutischen Überlegungen war es immer, eine möglichst spezifisch gegen den Tumor gerichtete Therapieform zu entwickeln, die es ermöglicht, das Tumorgewebe selektiv zu zerstören. Diese Entwicklung hat dazu geführt, dass eine Reihe von Proteinen gefunden worden sind, die von Tumorgewebe im Vergleich zu Normalgewebe überexprimiert werden.

Antikörper, die spezifisch gegen diese Proteine gerichtet sind, könnten ein Ziel für hochselektive Formen der Tumorbehandlung darstellen. Generell muss aber beachtet werden, dass Antikörper insgesamt nur ein geringes Potenzial zur Tumorzellabtötung bieten. So ist bei vielen Patienten der Nachweis von Antikörpern gegen ihren Tumor erbracht worden, ein Einfluss auf den Krankheitsverlauf konnte aber nicht gezeigt werden.

Die Möglichkeit der Herstellung großer Mengen hochaffiner, gegen den Tumor gerichteter Antikörper hat zur Applikation von Antikörpern zur Malignombehandlung geführt. So wurden humanisierte Antikörper (Rituximab) gegen das CD20-Molekül, das auf B-Zellen exprimiert wird, und Antikörper gegen den HER-2/neu-Rezeptor (Trastuzumab), der auf epithelialen Tumoren überexprimiert sein kann, zu zuverlässigen Medikamenten in der onkologischen Behandlung. Jeder dieser Antikörper für sich allein kann eine Tumoregression induzieren, und beide scheinen den Effekt einer zytostatischen Chemotherapie überadditiv zu verstärken, wenn die Chemotherapie kurz nach der Antikörpergabe erfolgt.

Bei Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom konnte Atkins (2004) durch den gegen den VEGF-Rezeptor gerichteten Antikörper Bevacizumab einen positiven Effekt auf den Krankheitsverlauf nachweisen. Für das Prostatakarzinom scheinen die Tyrosinkinasen einen Angriffspunkt für eine targetspezifische Therapie zu bieten. Untersuchungen von Hofer, Di Lorenzo und Lara zeigten die Expression von PDGF-R, HER-2, c-Kit und EGF-R in 15–60% der Fälle. Durch die Inhibierung des PDGF-Rezeptors durch Glivec wurde von Rao (2005) ein positives Ansprechen des PSA-Wertes beschrieben.

Die Expression von H-Ras in 40–80% der Fälle beim Harnblasenkarzinom ist derzeit Anlass zur Durchführung klinischer Studien unter der Fragestellung, ob auch hier durch eine antikörpergestützte Therapie ein positiver Einfluss auf den Krankheitsverlauf zu erzielen ist. ■ Tab. 6.31 zeigt die derzeitigen individuellen Therapieoptionen in Abhängigkeit immunhistochemischer Expressionsanalysen.

Ebenfalls wirksam könnte auch die Kopplung von Medikamenten, Toxinen, Isotopen, photodynamischen Substanzen und anderen tumorwirksamen Zusätzen sein. Radiokonjugate wie der <sup>90</sup>Yttrium-gekoppelte und gegen

das auf Lymphozyten exprimierte CD20-Molekül gerichtete Antikörper Ibritumomab-Tiuxetan (Zevalin) sind bereits zugelassen.

### 6.3 Nebenwirkungen bei Immuntherapie und deren Behandlung

C. Doehn, E. Huland, D. Jocham

#### 6.3.1 Vorbemerkungen und Klassifikationen

Die Nebenwirkungen einer Tumorthherapie stellen neben dem Tumoransprechen, der Heilung und der Lebenserwartung einen wichtigen Parameter zur Beurteilung einer onkologischen Behandlung dar. Sie beeinflussen wesentlich die Lebensqualität eines Tumorpatienten. Die Kenntnis von Nebenwirkungen einer Therapie ist Voraussetzung für deren Behandlung und die Entscheidung, inwieweit eine Fortführung der Therapie möglich ist. In diesem Kapitel werden Nebenwirkungen einer Immuntherapie des Prostatakarzinoms, des Harnblasenkarzinoms und des Nierenzellkarzinoms behandelt. Hierbei wird in erster Linie auf Antikörpertherapie, Zytokintherapie, Therapie mit Tyrosinkinaseinhibitoren, Vakzinentherapie und intravesikale Immuntherapie fokussiert. Demgegenüber spielen immuntherapeutische Ansätze beim Hodentumor oder beim Peniskarzinom derzeit keine relevante Rolle.

Es existieren verschiedene Klassifikationen von Nebenwirkungen einer onkologischen Therapie (Seegen-schmidt et al. 1999). Hierbei werden klinische Symptome wie auch Laborbefunde bewertet. Die alte WHO-Klassifikation unterscheidet eine Nebenwirkung in mild, moderat und schwer. Demgegenüber unterscheiden die »common toxicity criteria« (CTC) in ihrer zweiten und dritten Version (aus den Jahren 1999 bzw. 2003) zwischen milden, moderaten, schweren, lebensbedrohlichen und zum Tode führenden Nebenwirkungen ([www.fda.gov/cder/cancer/toxicityframe.htm](http://www.fda.gov/cder/cancer/toxicityframe.htm)). Im Jahr 2003 wurden die »common terminology criteria for adverse events« (CTCAE) eingeführt, die Nebenwirkungen durch Operationen oder Strahlentherapie sowie Langzeitnebenwirkungen stärker berücksichtigen ([www.ctep.cancer.gov](http://www.ctep.cancer.gov)).

#### 6.3.2 Immuntherapie des Prostatakarzinoms

##### Antikörpertherapie des Prostatakarzinoms

Die Immuntherapie des Prostatakarzinoms erfolgt derzeit in erster Linie mittels Antikörper oder Vakzine. Antikörper sind allerdings nicht tumorspezifisch und können deshalb auch mit »normalen« Zellen reagieren. Es

werden murine und humane Antikörper unterschieden. Nachteil der erstgenannten ist eine mögliche Induktion von Antikörpern durch den Empfänger mit der Folge der Inaktivierung und auch Gefahr einer anaphylaktischen Reaktion. Um dies zu verhindern, wurden chimäre (33% Humananteil) und humanisierte (90% Humananteil) Antikörper hergestellt. Ziel einer Antikörpertherapie beim Prostatakarzinom ist zumeist der EGFR- und VEGF-Signalweg.

##### HER2/neu-Antikörpertherapie

HER-2/neu, das auch mit den Namen HER, c-erbB2, erbB2 oder c-neu bezeichnet wird, gehört zur Familie von Wachstumsfaktorrezeptoren, zu denen auch HER-1 (auch EGF-Rezeptor) und HER-3-6 zählen. Der gegen HER-2/neu gerichtete Antikörper Trastuzumab (Herceptin) wird i.v. verabreicht. In einer Phase-II-Studie wurde der Antikörper bei 18 Patienten mit einem hormonrefraktären Prostatakarzinom untersucht (Ziada et al. 2004). Die Therapie wurde von 16 Patienten »gut vertragen«, während 2 Patienten aufgrund kardialer Nebenwirkungen hospitalisiert werden mussten (Ziada et al. 2004). Prinzipielle Nebenwirkungen waren grippeähnliche Symptome wie Fieber, Übelkeit, Durchfall oder Kopfschmerzen (■ Tab. 6.32).

##### Endothelin-Antikörpertherapie

Endotheline (ET) sind Faktoren, die u. a. den Gefäßtonus, die Schmerzleitung, die Hormonproduktion und die Zellproliferation beeinflussen. Die Endothelinfamilie besteht aus mehreren Isoformen (ET-1, ET-2, ET-3). Atrasentan (Xinlay) ist ein potenter Antagonist des Endothelin-A-Rezeptors. In einer dreiarmigen Studie wurden 288 Patienten mit einem hormonrefraktären Prostatakarzinom entweder mit Placebo oder mit 2,5 mg bzw. 10 mg Atrasentan (Xinlay) p.o. täglich behandelt (Carducci et al. 2003). In den beiden Atrasentangruppen kam es gegenüber Placebo zu einem häufigeren Auftreten von Kopfschmerzen (20% versus 10%), Rhinitis (28% versus 13%), peripheren Ödemen (34% versus 14%) und Dyspnoe (16% versus 3%; ■ Tab. 6.32). Die Mehrzahl der Ereignisse wurde jedoch als mild bis moderat eingestuft und konnten »symptomatisch« behandelt werden. Ein Patient musste die Studie aufgrund von Nebenwirkungen abbrechen (Carducci et al. 2003).

##### Gefitinib-Antikörpertherapie

Gefitinib (Iressa) ist ein Inhibitor der intrazellulären Tyrosinkinase des EGF-Rezeptors. Hiermit verbunden sind eine Abnahme der Rezeptorphosphorylierung und eine potenzielle Hemmung von Tumorzellproliferation, Angiogenese und Metastasierung. In einer randomisierten Phase-II-Studie wurde bei 40 Patienten mit einem metastasierten Prostatakarzinom Gefitinib (Iressa) in einer Dosierung von 250 mg bzw. 500 mg p.o. täglich ver-

■ **Tab. 6.32.** Neue Substanzen: Wirkmechanismus, Verabreichung und Nebenwirkungen

Substanz	Wirkmechanismus	Verabreichung	Typische Nebenwirkungen
Atrasentan	Endothelinantikörper	p.o.	Kopfschmerzen, Rhinitis, periphere Ödeme, Dyspnoe
Bevacizumab	VEGF-Antikörper	i.v.	Hypertension, Proteinurie, Diarrhö
Cetuximab	EGFR-Ak	i.v.	Akne, Fieber, Überempfindlichkeitsreaktionen, Asthenie
Erlotenib	TKI: EGFR	p.o.	Müdigkeit, Diarrhö, Ödem, Hautausschlag
Gefitinib	TKI: EGFR	p.o.	Müdigkeit, Diarrhö, Hautausschlag, Geschmacksveränderungen
GVAX	Allogene Tumorzellvakzine	i.d.	Lokaler Juckreiz, Rötung, Schwellung
Imatinib	TKI: c-KIT, PDGFR, Bcr-Abl	p.o.	Müdigkeit, Diarrhö, Gewichtszunahme, Ödem, Hautausschlag, Myalgie
Onyvax-P	Allogene Tumorzellvakzine	i.d.	Lokaler Juckreiz, Rötung, Schwellung, gastrointestinale Symptome
Panitumumab	EGFR-Ak	i.v.	Hautausschlag, Asthenie, Diarrhö, Übelkeit, Stomatitis
Provenge	Autologe Dendritenzellvakzine	i.v.	Rigor, Fieber, gastrointestinale Symptome
Reniale	Autologe Tumorzellvakzine	i.d.	Lokaler Juckreiz, Rötung, Schwellung
Sorafenib	RAF-Kinase-Inhibitor, TKI: VEGFR2, PDGFR- $\beta$ , KIT, FLT3	p.o.	Diarrhö, Hautausschlag, Hand-Fuß-Syndrom, Alopezie, Müdigkeit, Hypertonus, Neuropathie
Sunitinib	TKI: VEGF, PDGFR, KIT, FLT3, CSF-1R und RET	p.o.	Müdigkeit, Diarrhö, Stomatitis, Übelkeit, Erbrechen, Lymphopenie, Hautausschlag, Hypertonus
Temsirolimus	mTOR-Kinase-Inhibitor	i.v.	Akne, Hautausschlag, Stomatitis, Asthenie, Übelkeit
Thalidomid	Immunmodulator	p.o.	Neuropathie, Müdigkeit, Obstipation, Thrombose
Trastuzumab	HER-2/neu-Antikörper	i.v.	Fieber, Übelkeit, Diarrhö, Kopfschmerzen

abreicht (Canil et al. 2005). Bis auf Müdigkeit waren alle Nebenwirkungen 1. oder 2. Grades: Diarrhö (56%), Hautausschlag (39%), trockene Haut (33%), Geschmacksstörungen (22%), Anorexie (17%), Übelkeit (17%) und Stomatitis (11%; ■ Tab. 6.32). Es gab keine relevanten Unterschiede zwischen den beiden Dosierungen (Canil et al. 2005).

### Imatinib-Antikörpertherapie

Imatinib (Glivec) ist ein weiterer Inhibitor von Tyrosinkinase. In einer Phase-II-Studie wurde der Effekt und das Nebenwirkungsprofil von Imatinib (Glivec) bei 21 Patienten mit einem hormonsensiblen Prostatakarzinom und PSA-Anstieg untersucht (Rao et al. 2005). Die Patienten erhielten 2-mal 400 mg Imatinib (Glivec) p.o. täglich. Es zeigt sich eine Neutropenie Grad 4 in 2 Fällen sowie 9 weitere Ereignisse Grad 3 (1-mal Neutropenie, 1-mal Tachykardie, 3-mal Hautausschlag, 1-mal Diarrhö, 1-mal Dyspepsie, 1-mal Hämaturie und 1-mal Sehstörungen). Es traten 42 Ereignisse Grad 2 (z. B. Müdigkeit und Diarrhö) und 102 Ereignisse Grad 1 (z. B. Müdigkeit und Ödeme) auf (■ Tab. 6.32; Rao et al. 2005).

### PSMA-Antikörpertherapie

Es handelt sich beim PSMA (prostata-spezifisches Membranantigen) um ein Typ-II-Membranprotein, das überwiegend von Prostatazellen exprimiert wird. Der Antikörper J591 bindet an das extrazelluläre Epitop des Moleküls und befindet sich derzeit in Studien der Phase I und Phase II (Nanus et al. 2003). In einer aktuellen Arbeit wurde der Antikörper an  $^{177}\text{Lu}$  getetium gekoppelt und bei 35 Patienten mit einem hormonrefraktären Prostatakarzinom i.v. verabreicht. Es bestand eine dosislimitierende Myelotoxizität oberhalb einer Dosis von 75 mCi pro  $\text{m}^2$  (Bander et al. 2005).

### Vakzinetherapie des Prostatakarzinoms

Das Prinzip einer Vakzinetherapie von Tumorerkrankungen beruht auf einem Zuführen von (Tumor)antigene(n) mit dem Ziel, das Immunsystem zu aktivieren. Eine Vakzinetherapie erscheint beim Prostatakarzinom attraktiv, weil für diesen Tumor verschiedene tumorassoziierte Antigene bekannt sind (Ragde et al. 2004; Swindle et al. 2004). Zu den bekanntesten und wichtigsten gehören das

prostata-spezifische Antigen (PSA), die prostatasäure Phosphatase (PAP) und das PSMA.

### GVAX-Vakzinetherapie

Die GVAX-Vakzine wird aus bestrahlten allogenen Prostatakarzinomzellen, die ex vivo mit dem GM-CSF-Gen transfiziert werden, hergestellt. In drei Phase-II-Studien an 41 Patienten mit einem hormonaiven Prostatakarzinom und 55 Patienten mit einem hormonrefraktären Prostatakarzinom wurde GVAX intradermal verabreicht. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Juckreiz, Rötung und Schwellung an der Injektionsstelle (■ Tab. 6.32). Es wurde weder eine dosislimitierende Toxizität noch Autoimmunität beobachtet (Simons et al. 2001, 2002, 2005; Small et al. 2004).

### Onyvox-P-Vakzinetherapie

Onyvox-P besteht aus einer Kombination von 3 allogenen Prostatakarzinomzelllinien. Die Vakzine wird 2-mal alle 2 Wochen mit BCG als Adjuvans intradermal und anschließend in 4-wöchentlichen Abständen appliziert (Michael et al. 2005). In einer Phase-I-Studie wurden 60 Patienten mit einem hormonrefraktären Prostatakarzinom behandelt (Eaton et al. 2002). 6 Patienten hatten grippeähnliche Symptome. Dalglish und Mitarbeiter berichteten über 26 Patienten mit einem hormonrefraktären Prostatakarzinom ohne Knochenmetastasen. Nebenwirkungen waren von milder Natur und äußerten sich als Hautreaktionen (Rötung, Schwellung, Schmerz, Juckreiz) an der Injektionsstelle, gastrointestinale Beschwerden und grippeähnliche Symptome, die nach 1–2 Tagen wieder verschwanden (■ Tab. 6.32; Eaton et al. 2002; Dalglish et al. 2005).

### Provenge-Vakzinetherapie

Ein anderer Vakzineansatz (Provenge) besteht aus autologen dendritischen Zellen beladen mit dem Fusionsprotein PA2024 (PAP gebunden an humanes GM-CSF) und wird 3-mal i.v. appliziert (alle 2 Wochen; Small et al. 2006). In einer Phase-II-Studie an 21 Patienten mit einem hormonrefraktären Prostatakarzinom zeigten 2 Patienten eine Toxizität Grad 3 oder 4 (Dyspnoe und Erbrechen Grad 4 und Schüttelfrost, Müdigkeit, Fieber Grad 3) nach Vakzinierung. 2 andere Patienten zeigten Müdigkeit Grad 4 und Infektion und Hämaturie Grad 3 (Burch et al. 2004).

Provenge wurde in einer randomisierten Phase-III-Studie bei 127 Patienten mit einem metastasierten Prostatakarzinom geprüft (Small et al. 2006). Es wurden entweder 3 Vakzinierungen oder ein Placebo alle 2 Wochen i.v. verabreicht. Die Therapie war bei einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 3 Jahren insgesamt gut verträglich. Nebenwirkungen, die in der Vakzinegruppe signifikant häufiger ( $p < 0,05$ ) auftraten, waren Schüttelfrost (59,8% versus 8,9%), Fieber (29,3% versus 2,2%),

Zittern (9,8% versus 0%) und grippeähnliche Symptome (8,5% versus 0%, ■ Tab. 6.32). Alle Nebenwirkungen traten zeitnah zur Infusionsgabe auf und zeigten sich in 70% der Fälle im Grad 1 oder 2. In der Vakzinegruppe traten folgende Grad 3 oder 4 Nebenwirkungen auf: Schüttelfrost (4,9%), Schwächegefühl (3,4%), Fieber (2,4%), Rückenschmerzen (2,4%), Arthralgien (1,2%), Dyspnoe (7,1%), Anämie (2,4%) und Verstopfung (3,4%). 95% der Patienten erhielten alle 3 geplanten Infusionsgaben, kein Patient brach die Studie aufgrund von Nebenwirkungen ab (Small et al. 2006).

## 6.3.3 Immuntherapie des Harnblasenkarzinoms

### Intravesikale Gabe von BCG

Bacille Calmette et Guérin (BCG) ist ein avirulenter Mykobakterium-*bovis*-Stamm. Seit den ersten intravesikalen Applikationen vor 30 Jahren wird BCG heute routinemäßig in der Rezidivprophylaxe des oberflächlichen Harnblasenkarzinoms eingesetzt. Intravesikal verabreichtes BCG adhärert an der Blasenwand und führt zu einer lokalen Aktivierung verschiedener Zellen des Immunsystems. Die Zytokine Interleukin-2 (IL-2), IL-12 und Interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) spielen bei diesem komplexen Vorgang eine wesentliche Rolle.

### Therapieschema

In einem Induktionszyklus werden wöchentlich über insgesamt 6 Wochen je 2-mal  $10^8$  bis 3-mal  $10^9$  BCG-Bakterien in Lösungsmittel intravesikal appliziert. Die Instillation sollte frühestens 2 Wochen nach Resektion beginnen. Bei einem früheren Beginn steigt das Risiko für Nebenwirkungen, insbesondere für eine Sepsis. Die Katheterisierung sollte möglichst atraumatisch erfolgen. Bei traumatischer Katheterisierung muss auf die BCG-Instillation verzichtet werden. Der Patient sollte nach der Instillation körperliche Ruhe einhalten, viel trinken und das Therapeutikum für 2 h in der Blase behalten.

Bei der Erhaltungstherapie wird nach den Kriterien der South Western Oncology Group (SWOG) jeweils ein halber Zyklus entsprechend 3 konsekutiven wöchentlichen Instillationen nach 3, 6, 12, 18, 24, 30 und 36 Monaten wiederholt (Lamm et al. 2000).

### Kontraindikationen

Zu den Kontraindikationen einer BCG-Therapie gehören vorherige Überreaktion auf BCG, parallele immunsuppressive Therapie, Makrohämaturie, Harnwegsinfektion oder unklares Fieber.

### Nebenwirkungen

In einer Metaanalyse an 834 BCG-therapierten Patienten aus 6 auswertbaren Studien zeigten sich lokale bzw. syste-

mische Nebenwirkungen bei 44% bzw. 19% der Patienten (Shelley et al. 2003). Diese treten oft nach der zweiten oder dritten Instillation auf und bessern sich nach wenigen Tagen. Ein häufiges Symptom der BCG-Therapie ist ein Temperaturanstieg, der bei etwa 3% der Patienten über 39,5°C beträgt.

Bis zu 30% der Patienten zeigen stärkere Nebenwirkungen, die eine medikamentöse Therapie erforderlich machen. So kommen beispielsweise Anticholinergika (bei irritativen Beschwerden), Antipyretika (bei Fieber) oder nichtsteroidale Antiphlogistika (bei Hautausschlag oder Arthralgie) zum Einsatz. Bei den Antibiotika haben sich Gyrasehemmer als sinnvoll erwiesen. Gyrasehemmer könnten auch prophylaktisch zum Einsatz kommen und somit die Nebenwirkungen abschwächen. Die Beschwerden lassen sich dadurch in der Regel gut beherrschen. Bei Persistenz der Beschwerden über eine Woche kann Isoniazid (300 mg p.o.) verabreicht werden.

### Therapie einer systemischen BCG-Infektion

Systemische Nebenwirkungen wie Pneumonie, Hepatitis oder Sepsis sind selten (■ Tab. 6.33). Die BCG-Therapie muss dann abgebrochen werden und eine Therapie mit 300 mg Isoniazid plus 600 mg Rifampicin plus 40–100 mg Prednison vorgenommen werden, evtl. wird zusätzlich Ethambutol (1200 mg) verabreicht. Die Therapie sollte 3–6 Monate durchgeführt werden.

### Dosismodifikationen und Kombinationstherapien

Um die Effektivität von BCG zu steigern oder/und um die Nebenwirkungen zu mildern, wurden verschiedene

Ansätze überprüft. Dazu gehören Studien mit reduzierter BCG-Dosis ( $\frac{1}{3}$ – $\frac{1}{4}$ -Dosis, nach Lamm sogar bis zu  $\frac{1}{100}$ -Dosis) oder Kombinationen mit anderen Wirkstoffen. Eine Dosisreduktion ist mit einer deutlichen Abnahme von Nebenwirkungen bei vergleichbarer Wirksamkeit assoziiert.

In einer randomisierten Phase-III-Studie wurden 210 Patienten mit einem multifokalen Harnblasenkarzinom entweder mit einer BCG-Standarddosis oder einer halbierten Dosis behandelt (Bassi et al. 2000). Patienten, die eine Standarddosis erhalten hatten, zeigten häufiger Nebenwirkungen: Zystitis (57% versus 32%), schwere Zystitis (18% versus 9%), Temperatur >38,5°C (26% versus 12%) und Makrohämaturie (24% versus 13%; Bassi et al. 2000). Martinez-Pineiro und Mitarbeiter untersuchten in einer randomisierten Phase-III-Studie die intravesikale Therapie mit einer BCG-Standarddosis versus eine  $\frac{1}{3}$ -Dosis bei 155 Patienten mit einem pT1G3 oder CIS der Harnblase (■ Tab. 6.34). In dieser Studie lag die tatsächlich verabreichte Anzahl intravesikaler BCG-Instillationen bei 10,5 (Standarddosis) bzw. 11,6 pro Patient (reduzierte Dosis; Martinez-Pineiro et al. 2005).

Ein anderer Ansatz betrifft die Kombination von BCG mit IFN- $\alpha$  (O'Donnell et al. 2004). Insgesamt 490 BCG-naive Patienten mit oberflächlichen Blasen-tumoren und Patienten mit Tumorrezidiven nach vorheriger BCG-Therapie wurden in einer multizentrischen Phase-II-Studie mit BCG plus IFN- $\alpha$  in 2 Armen behandelt, in denen ein Standard-BCG-Induktionszyklus mit simultanen IFN-Applikationen und 3-malige Erhaltungsgaben (nach 3, 9 und 12 Monaten) appliziert wurden. Beide Be-

■ Tab. 6.33. Nebenwirkungen einer intravesikalen BCG-Therapie bei 2.602 Patienten. (Nach Lamm et al. 1992)

Nebenwirkung	BCG (n=2602)
Fieber >39,5°C	75 (2,9%)
Hämaturie	24 (1%)
Granulomatöse Prostatitis	23 (0,9%)
Pneumonie/Hepatitis	18 (0,7%)
Arthralgie	12 (0,5%)
Epididymitis	10 (0,4%)
Sepsis	10 (0,4%)
Hautausschlag	8 (0,3%)
Harnleiterobstruktion	8 (0,3%)
Schrumpfbilase	6 (0,2%)
Nierenabszess	2 (0,1%)
Zytopenie	2 (0,1%)

■ Tab. 6.34. Dosisabhängige Nebenwirkungen einer intravesikalen BCG-Therapie. (Nach Martinez-Pineiro et al. 2005)

Parameter	BCG-Standarddosis (n=82)	$\frac{1}{3}$ -BCG-Dosis (n=73)
Keine lokalen Nebenwirkungen	30,5%	52,1%
Lokale Nebenwirkungen Grad 1 oder 2	50%	37%
Lokale Nebenwirkungen Grad 3 oder 4	19,5%	11%
Keine systemischen Nebenwirkungen	84,1%	94,5%
Systemische Nebenwirkungen Grad 1 oder 2	15,9%	4,1%
Systemische Nebenwirkungen Grad 3 oder 4	0	1,4%
Nebenwirkungsbedingter Therapieabbruch	12,2%	9,6%

handlungsarme unterschieden sich durch die BCG-Dosis im Induktionszyklus, wobei die BCG-Versager nur 10–33% der normalen BCG-Dosis erhielten. Moderate und schwere Nebenwirkungen waren fast ausschließlich lokal und in der BCG-Versagergruppe seltener (2,6%) als in der BCG-naiven Gruppe (5,4%; O'Donnell et al. 2004). In der Publikation der Endergebnisse an 1007 Patienten, die BCG und IFN- $\alpha$  erhalten haben, werden Nebenwirkungen leider nicht erwähnt (Joudi et al. 2006).

### Immuntherapie mit KLH

Das »keyhole limpet haemocyanin« (KLH) ist ein Protein in der Hämolymphe der Schlüssellochnapfschnecke (»keyhole limpet«). Vielversprechende Ergebnisse wurden nach intravesikaler Instillation z. B. im Vergleich zu Mitomycin C berichtet. Die Immuntherapie mit KLH war zumeist assoziiert mit einer guten Verträglichkeit (Schenkman et al. 2004). Die Effektivität gegen papilläre Tumoren und CIS-Tumoren ist jedoch schlechter als mit einer BCG-Therapie.

### Zytokintherapie

Rekombinante Zytokine wurden beim Harnblasenkarzinom in frühen klinischen Studien eingesetzt. Sie wurden entweder intratumoral, intravesikal oder systemisch appliziert (Pizza et al. 1984; Huland et al. 1989). Verschiedene Phase-I-/Pilotstudien mit intravesikaler Applikation von IL-2 wurden publiziert, in denen IL-2 adjuvant nach TUR, neoadjuvant vor TUR, kombiniert neoadjuvant und adjuvant oder in Studien mit Markerläsionen eingesetzt wurde. Generell wurde eine sehr gute Verträglichkeit bei nachgewiesener lokaler Immunmodulation beschrieben (Huland et al. 1992). Dies gilt auch für die intravesikale Anwendung von IL-12. Auch IFN- $\alpha$  und IFN- $\gamma$  wurden intravesikal beim oberflächlichen Harnblasenkarzinom untersucht. Die Nebenwirkungen sind prinzipiell geringer als nach intravesikaler BCG- oder Chemotherapie (DenOtter et al. 1998; Rajala et al. 2002; Weiss et al. 2003; Papatsoris et al. 2004).

#### 6.3.4 Immuntherapie des Nierenzellkarzinoms

Das Nierenzellkarzinom ist einer Immuntherapie zugänglich. Zu den eingesetzten Präparaten gehören in erster Linie Zytokine, Antikörper, Tyrosinkinaseinhibitoren und Vakzineansätze. Bei der Zytokintherapie des Nierenzellkarzinoms kommen vor allem IFN- $\alpha$ -2a bzw. IFN- $\alpha$ -2b sowie IL-2 zum Einsatz. Interferone werden s.c. (gelegentlich auch i.m.) verabreicht. Für das IFN- $\alpha$  liegt die zugelassene Dosierung bei 18 Mio. Einheiten 3-mal

wöchentlich. In der Literatur wird die »optimale« Dosierung allerdings nicht selten mit 10 Mio. Einheiten 3-mal wöchentlich angegeben (Coppin et al. 2005; Doehn et al. 2004). IL-2 wird i.v. (als Bolus oder kontinuierlich) oder s.c. verabreicht. Die Wirksamkeit von IL-2 bei verschiedenen Applikationsformen ist gut belegt. Bei gleicher Applikationsform scheint eine höhere Dosierung bessere Therapieergebnisse zu erzielen (Yang et al. 2003a; Doehn et al. 2004).

Nebenwirkungen einer Zytokintherapie werden symptomatisch behandelt. Gleichwohl müssen 30% der Patienten die Therapie unterbrechen oder abbrechen.

### Adjuvante Zytokintherapie des nicht metastasierten Nierenzellkarzinoms

Mehrere Phase-III-Studien konnten keinen günstigen Effekt auf das progressionsfreie Überleben bei Patienten mit einem nichtmetastasierten Nierenzellkarzinom nach radikaler Nephrektomie nachweisen (Pizzocaro et al. 2001; Clark et al. 2003; Messing et al. 2003; Atzpodien et al. 2005). In zwei Studien wurde IFN- $\alpha$  jeweils i.m. verabreicht. Bei 26% bzw. 30% musste die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen unter- oder abgebrochen werden (Pizzocaro et al. 2001; Messing et al. 2003).

Clark und Mitarbeiter untersuchten den Effekt einer Hochdosistherapie mit IL-2 (versus unbehandelter Kontrolle) nach operativer Therapie des lokal fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei 69 Patienten (Clark et al. 2003). Eine Toxizität Grad 3 oder 4 wurde bei 88% der Patienten beobachtet: Hypotension (52%), Übelkeit oder Erbrechen oder Diarrhö (27%), Elektrolytverschiebungen wie Hypophosphatämie oder Hyponatriämie oder Hypokalziämie oder Hyperkaliämie (27%), Anorexie oder Müdigkeit oder Fieber (18%), Harnstoff- oder Kreatininanstieg (15%), Bilirubinanstieg (15%), Anämie oder Thrombozytämie (12%), Lymphopenie (12%), kardiale Symptome wie Rhythmusstörungen (9%) und zentralnervöse Nebenwirkungen (9%; Clark et al. 2003). In der Arbeit von Atzpodien et al. (2005) zur adjuvanten Therapie mittels IL-2, IFN- $\alpha$  und 5-FU werden keine Aussagen zu den Nebenwirkungen getätigt.

### Zytokintherapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms

#### IFN- $\alpha$ -2a s.c. versus IFN- $\alpha$ -2a s.c. plus 13-cis Retinolsäure p.o.

Motzer und Mitarbeiter verglichen in einer Studie der Phase-III bei 284 Patienten mit einem Nierenzellkarzinom die Kombination aus IFN- $\alpha$ -2a plus 13-cis Retinolsäure mit IFN- $\alpha$ -2a allein. Es bestanden zwischen den Gruppen keine Unterschiede hinsichtlich Nebenwirkungen Grad 2–4. Insgesamt traten 142 Nebenwirkungen Grad 3



(insbesondere hämatologische) und 13 Nebenwirkungen Grad 4 auf. Patienten der Kontrollgruppe zeigten bessere Ergebnisse hinsichtlich ihrer Lebensqualität (Motzer et al. 2000). Aass und Mitarbeiter publizierten über insgesamt 320 Patienten mit einem metastasierten Nierenzellkarzinom, die im Rahmen einer Phase-II/III-Studie entweder IFN- $\alpha$ -2a allein (n=161) oder IFN- $\alpha$ -2a plus 13-cis Retinolsäure (n=159) erhielten. Patienten aus der Kombinationsgruppe zeigten deutlich häufiger eine Stomatitis (35,7 versus 10,1%), trockenen Mund und Nase (54,4 versus 17%), trockene Haut (69,4 versus 17,6%) und eine Konjunktivitis (25,3 versus 3,1%). Eine Dosismodifikation war bei 50,9% (IFN-Monotherapie) bzw. 62,3% (Kombinationstherapie) notwendig. Eine Therapieunterbrechung oder -abbruch war unter IFN-Monotherapie bei 37,7% und 16% und unter der Kombinationstherapie bei 55,2% bzw. 22% notwendig (Aass et al. 2005).

#### IFN- $\alpha$ -2a s.c. versus IL-2 i.v. versus IFN- $\alpha$ -2a s.c. plus IL-2 i.v.

Negrier und Mitarbeiter randomisierten 425 Patienten mit einem metastasierten Nierenzellkarzinom in einen von drei Studienarmen: IFN- $\alpha$ -2a s.c. versus IL-2 i.v. versus IFN- $\alpha$ -2a s.c. plus IL-2 i.v. (Negrier et al. 1998). Patienten, die mit IL-2 behandelt wurden, erhielten einen zentralen Venenkatheter, ein Antibiotikum, Acetaminophen (1 g alle 4 h) und, falls nicht ausreichend, zur Fiebersenkung zusätzlich Indomethacin (25 mg alle 6 h). Cimetidin oder Misoprostol wurde zur Ulkusprophylaxe eingesetzt und Diphenhydramin gegen Juckreiz sowie Medikamente (nicht spezifiziert) gegen Diarrhö. Im Bedarfsfall wurden Antiemetika, Anxiolytika und Sedativa (jeweils nicht weiter spezifiziert) verabreicht. Eine Hypotension wurde zunächst mittels kolloidaler Lösungen und anschließend mit einem Vasopressor (meist Dopamin) behandelt.

Die Nebenwirkungen wurden nach der WHO-Einteilung klassifiziert. Die Therapie wurde bei Auftreten einer Hypotonie trotz Flüssigkeitszufuhr und Gabe von Vasopressoren oder Auftreten einer Toxizität Grad 3 oder 4 unterbrochen. Bei schweren persistenten oder lebensbedrohlichen Nebenwirkungen wurde die Therapie abgebrochen. In anderen Fällen wurde die Therapie nach Normalisierung (definiert als Grad 1 oder besser) in geplanter Dosierung fortgeführt. Eine Dosisreduktion erfolgte bei Wiederauftreten einer Grad-3- oder höhergradigen Toxizität. Nebenwirkungen Grad 3 oder 4 sind in der [Tab. 6.35](#) dargestellt. IL-2 wurde in den ersten 10 Wochen bei 39% der Patienten entweder reduziert verabreicht oder abgesetzt. IFN- $\alpha$ -2a wurde bei 14% in Arm A und 28% in Arm C reduziert verabreicht oder abgesetzt (Negrier et al. 1998).

In den meisten Studien werden tatsächlich nur Patienten mit einem guten bis sehr guten Allgemeinzustand

untersucht. Negrier und Mitarbeiter brachten zwischen 1992 und 1995 insgesamt 425 Patienten in die vorgenannte dreiarmlige Studie ein. Allerdings konnten auch 722 Patienten im genannten Zeitraum nicht eingeschlossen werden. Die Gründe hierfür waren ein zu schlechter Allgemeinzustand (25%), Alter unter 18 Jahre oder über 65 Jahre (17%), schlechte Organfunktion (13%), Vorhandensein von Hirnmetastasen (12%), andere Vorbehandlung (12%), Ablehnung durch den Patienten (6%) oder andere Gründe (16%; Negrier et al. 1998).

#### IL-2-Hochdosis i.v. versus IL-2 Niedrigdosis i.v. versus IL-2 Niedrigdosis s.c.

In einer dreiarmligen Studie von Yang und Mitarbeitern wurde IL-2 bei 283 Patienten mit einem metastasierten Nierenzellkarzinom verabreicht (Yang et al. 2003a). Nebenwirkungen sind in [Tab. 6.36](#) aufgeführt. Es gab keine therapiebedingten Todesfälle.

**Tab. 6.35.** IFN- $\alpha$  s.c. versus IL-2 i.v. versus IFN- $\alpha$  s.c. plus IL-2 i.v.: Nebenwirkungen Grad 3 und 4 (Nach Negrier et al. 1998)

Nebenwirkung	IFN- $\alpha$ s.c. (n=147)	IL-2 i.v. (n=138)	IFN- $\alpha$ s.c. plus IL-2 i.v. (n=140)
Hypotension (resistent für Vasopressoren)	1%	68%	67%
Fieber	5%	43%	56%
Konstitutionell	5%	36%	38%
Übelkeit oder Erbrechen	5%	34%	31%
Diarrhö	1%	28%	25%
Anämie	6%	17%	16%
Pulmonale Symptome	7%	16%	15%
Renale Symptome	0	15%	16%
Neurologische Symptome	1%	12%	14%
Transaminasenanstieg	3%	11%	11%
Hautsymptome	0	10%	14%
Kardiale Symptome	1%	12%	6%
Infektion	1%	8%	9%
Thrombozytopenie	0	4%	7%
Kreatininanstieg	0	4%	5%
Gewichtsverlust	4%	2%	1%
Leukopenie	1%	1%	2%
Bilirubinanstieg	0	1%	2%

**Tab. 6.36.** IL-2 Hochdosis (HD) i.v. versus IL-2 Niedrigdosis (ND) i.v. versus IL-2 s.c.: Nebenwirkungen Grad 3 und 4. (Nach Yang et al. 2003a)

Nebenwirkung Grad 3 und 4	IL-2 HD i.v. (n=285 Zyklen)	IL-2 ND i.v. (n=272 Zyklen)	IL-2 s.c. (n=181 Zyklen)
Thrombozytopenie	9,2%	1,5%	0
Bilirubinanstieg	3,2%	0,7%	0
Transaminasenerhöhung	3,2%	0,7%	0,6%
Übelkeit und Erbrechen	13,4%	8,5%	3,3%
Diarrhö	9,2%	3,7%	1,7%
Periphere Ödeme	0,4%	2,6%	0
Kreatininanstieg (≥8 mg/dl)	1,1%	2,6%	0,6%
Oligurie (≤80 ml/8 h)	12%	7,7%	1,1%
Pulmonale Symptome	4,2%	1,1%	0
Schüttelfrost	20,5%	9,9%	9,4%
Infektion	2,8%	2,6%	1,1%
Herzrhythmusstörungen	4,2%	1,5%	0
Hypotension	36,4%	2,9%	0
Bewusstseinsstörungen	2,5%	2,6%	1,7%
Orientierungsstörungen	10,2%	3,7%	0

### IL-2-Niedrigdosis inhalativ versus IL-2 s.c.

Huland und Mitarbeiter berichteten über 94 Hochrisikopatienten mit einem metastasierten Nierenzellkarzinom, die IL-2 inhalativ und s.c. erhielten (Huland et al. 2003). Zusätzlich erhielten 34 Patienten IFN- $\alpha$  s.c. Die Ergebnisse wurden verglichen mit einem historischen Kollektiv von 103 Patienten, die IL-2 systemisch erhalten hatten. Auch in dieser Gruppe erhielten 34 Patienten zusätzlich IFN- $\alpha$ .

Prinzipiell wurde die inhalative Therapie mit IL-2 gut vertragen. Dies ist damit zu erklären, dass IL-2 nur in geringer Menge systemisch aufgenommen wird (Lorenz et al. 1996; Merimsky et al. 2004). Eine Toxizität Grad 3 bzw. 4 trat in weniger als 30% bzw. 10% der Patienten auf und betraf Fieber, Übelkeit, Anorexie und Husten bzw. Anorexie (Grad 4; Huland et al. 2003). Die Nebenwirkungen sind dosisabhängig (Merimsky et al. 2004).

### IFN- $\alpha$ -2a plus IL-2 versus IFN- $\alpha$ -2a plus IL-2 plus 5-Fluorouracil (5-FU)

Negrier und Mitarbeiter verglichen bei 131 Patienten die Behandlungsarme IFN- $\alpha$ -2a plus IL-2 (Arm A) versus IFN- $\alpha$ -2a plus IL-2 plus 5-FU (Arm B; Negrier et al.

2000). Eine Toxizität Grad 3 oder 4 trat bei 82% und 1,6% in Arm A und 73% bzw. 7,1% in Arm B auf (Negrier et al. 2000).

### IFN- $\alpha$ -2a s.c. plus IL-2 s.c. plus 5-FU i.v. versus IFN- $\alpha$ -2a s.c. plus IL-2 s.c. plus 5-FU i.v. plus 13-cis Retinolsäure p.o. versus IFN- $\alpha$ -2a s.c. plus Vinblastin i.v.

Atzpodien und Mitarbeiter untersuchten in einer dreiarmligen Studie die Regimes IFN- $\alpha$ -2a plus IL-2 plus 5-FU (Arm A), IFN- $\alpha$ -2a plus IL-2 plus 5-FU plus 13-cis Retinolsäure (Arm B) und IFN- $\alpha$ -2a plus Vinblastin (Arm C) bei 341 Patienten mit einem metastasierten Nierenzellkarzinom (Atzpodien et al. 2004). In Arm A lag eine Toxizität Grad 3 oder 4 in jeweils weniger als 5% der Fälle vor: Fieber, Schüttelfrost, Unbehagen, Diarrhö, Dyspnoe, Hautausschlag bzw. Allergie und Anämie. In Arm B waren die häufigsten Nebenwirkungen Anorexie (21%) und Unbehagen (18%), gefolgt von Schüttelfrost (6%), Übelkeit und Erbrechen (6%) und Hypotension. Andere Nebenwirkungen Grad 3 oder 4 traten in weniger als 5% der Fälle auf. In Arm C waren die relevanten Nebenwirkungen Anorexie (26%), Unbehagen (11%) und ZNS-Symptomatik (11%; Atzpodien et al. 2004).

### Vakzinetherapie des Nierenzellkarzinoms

In einer Studie der Phase-III wurden an 55 deutschen Prüfzentren insgesamt 558 Patienten innerhalb von 20 Monaten (1997–1998) eingeschlossen (Jocham et al. 2004). Die Patienten der Vakzinegruppe erhielten 6 intradermale Applikationen einer autologen Tumorzellvakzine (Reniale) in 4-wöchentlichen Abständen einen Monat postoperativ beginnend. Lediglich bei etwa 1% der Patienten traten unerwünschte Ereignisse auf. Hierbei handelte es sich um Juckreiz oder Hautrötungen von geringem oder mittlerem Schweregrad (WHO Grad 1 und 2; Jocham et al. 2004).

Die meisten Arbeiten zu Vakzinetherapien beim Nierenzellkarzinom wurden allerdings bei Patienten mit Metastasen vorgenommen (Doehn u. Jocham 2004). Hierzu gehören DNS-basierte Vakzine, peptid- oder proteinbasierte Vakzine oder antigengepulste dendritische Zellvakzinen. Ferner wurden Vakzineansätze vorgestellt, die transfiziert waren, um Zytokine (z. B. GM-CSF, IL-2, IL-12, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ) oder andere immunstimulatorische Moleküle (z. B. B7-1) zu sezernieren. Als Adjuvantien wurden spezifische Zytokine (z. B. GM-CSF), Fremdproteine (z. B. Tetanustoxoid, KLH), Bakterien oder Viren (BCG, *Corynebacterium parvum*, NDV) und spezifische Helferproteine eingesetzt, um die Immunogenität der Tumorzellen zu erhöhen. Bei geringer Effektivität war das Nebenwirkungsprofil in diesen Studien prinzipiell günstig. Die Nebenwirkungen waren in erster Linie auf

die adjuvant verabreichten Substanzen zurückzuführen (Doehn u. Jocham 2004).

### Monoklonale Antikörper gegen VEGF

#### Bevacizumab

Die Mehrzahl der klarzelligen Nierenzellkarzinome sind Folge eines Verlustes des von-Hippel-Lindau- (VHL-) Tumorsuppressorgens. Eine Konsequenz ist die Hochregulation des »vascular endothelial growth factor« (VEGF). Erhöhte VEGF-Serumspiegel sind mit einer schlechteren Prognose verbunden. Bevacizumab (Avastin) ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der an alle Isoformen des VEGF bindet (■ Tab. 6.32; Culy 2005).

In einer randomisierten Studie der Phase II wurde Bevacizumab (Avastin) in zwei verschiedenen Dosierungen (3 mg/kg KG bei 37 Patienten bzw. 10 mg/kg KG bei 39 Patienten) alle 2 Wochen i.v. verabreicht. In einem dritten Arm erhielten 40 Patienten ein Placebo verabreicht (Yang et al. 2003b). Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählten Hypertonus (36% der Patienten) und Proteinurie (64%; ■ Tab. 6.32). Diese Nebenwirkungen waren dosisabhängig und verbesserten sich nach Absetzen der Medikation. Bei Patienten mit Hypertension entwickelte sich diese durchschnittlich 131 Tage nach Therapiebeginn. Die Therapie bestand in der Gabe von Antihypertensiva. Bei 21% der Patienten bestand eine Hypertension Grad 3 (mehr als ein Antihypertensivum notwendig). Weitere Nebenwirkungen waren Epistaxis, Hämaturie, Hyponatriämie, Transaminasenerhöhung und Unwohlsein. Es zeigten sich keine Nebenwirkungen Grad 4.

Bei 4 Patienten bestand eine Therapie mit Bevacizumab (Avastin) über 3–5 Jahre. Trotz einer Proteinurie blieb die Nierenfunktion auch bei diesen Patienten stabil. Ebenso ergaben sich bei diesen Patienten in der Langzeitanwendung keine anderen Nebenwirkungen (Yang et al. 2003; Culy 2005).

Patienten, die in dieser Studie dem Placebo-Arm zugeordnet waren, konnten im Sinne eines »cross-over« in einer Folgestudie entweder mit Bevacizumab (Avastin) in niedriger Dosierung (10 Patienten) oder einer Kombination aus Bevacizumab und Thalidomid (12 Patienten) behandelt werden (Elaraj et al. 2004). Eine Neuropathie Grad 1 oder 2 trat bei 3 Patienten der Kombinationsgruppe auf. Weitere Nebenwirkungen waren Hypertonus, Schwindel und Transaminasenerhöhung. In der Monotherapiegruppe trat eine »Handschwäche« Grad 3–4 auf (Elaraj et al. 2004).

### Monoklonale Antikörper gegen EGFR

Rowinsky und Mitarbeiter führten bei 88 Patienten mit einem metastasierten Nierenzellkarzinom eine Zweitlinientherapie mit dem humanen monoklonalen Antikörper

Panitumumab durch. Die Therapie erfolgte unter Verwendung verschiedener Dosierungen (1–2,5 mg/kg KG 1-mal wöchentlich i.v.). Von 76 getesteten Patienten war der Tumor immunhistologisch bei 91% positiv (Rowinsky et al. 2004). Die häufigste Nebenwirkung war ein Hautausschlag, der je nach Dosierung bei 68–100% der Patienten auftrat (■ Tab. 6.32). Diese Nebenwirkung war jedoch nicht dosislimitierend. Interessanterweise konnte eine Korrelation zwischen dem Auftreten von Hautreaktionen und dem progressionsfreien Intervall beobachtet werden (Rowinsky et al. 2004).

Motzer und Mitarbeiter therapierten im Rahmen einer Phase-II-Studie 55 Patienten mit einem metastasierten Nierenzellkarzinom mit dem EGFR-Antikörper Cetuximab (Erbix; Motzer et al. 2003). Die Patienten wurden nach einer Initialdosis (400 oder 500 mg/m<sup>2</sup> KOF) mit einer wöchentlichen Gabe von 250 mg/m<sup>2</sup> KOF i.v. therapiert. Als Nebenwirkungen traten Akne (57%), Hautausschlag (44%), Fieber (35%) und Asthenie (31%) auf (■ Tab. 6.32). In 22 Fällen trat eine Toxizität Grad 3 oder 4 auf. Die Autoren schlussfolgerten, dass die erzielten Ergebnisse hinsichtlich der Effektivität keine Monotherapie mittels Cetuximab rechtfertigen würden (Motzer et al. 2003).

Erlotinib (Tarceva) ist ein weiterer Inhibitor des EGFR. In einer Kombinationsstudie mit Bevacizumab (Avastin) wurden 63 Patienten eingeschlossen und erhielten 10 mg/kg KG Bevacizumab (Avastin) i.v. alle 2 Wochen sowie 150 mg Erlotinib p.o. (Hainsworth et al. 2005). Die häufigsten Nebenwirkungen Grad 1 und 2 waren Hautausschlag (87%), Diarrhö (67%), Proteinurie (40%), Juckreiz (37%), Übelkeit und Erbrechen (32%) sowie Hypertonus (27%; ■ Tab. 6.32). Eine Toxizität Grad 3 lag für die Symptome Hautausschlag (13%), Diarrhö (13%) und Übelkeit und Erbrechen (10%) vor. Eine Toxizität Grad 4 (Proteinurie) trat bei 2% auf (Hainsworth et al. 2005).

### Multikinaseinhibitoren

#### Sorafenib

Sorafenib (Nexavar) ist ein Inhibitor von Serin- und Thyroinkinasen sowie Rezeptortyrosinkinase (■ Tab. 6.32). Damit werden Replikation von Tumorzellen sowie die Neoangiogenese gehemmt. Das Präparat wurde 2005 von der FDA und 2006 von der EMEA für die Zweitlinientherapie (also Versagen einer Zytokintherapie) bzw. für Patienten, die eine Zytokintherapie nicht tolerieren, zugelassen. Sorafenib (Nexavar) wird in einer Dosierung von 2-mal 400 mg oral verabreicht. Die Nebenwirkungen, wie sie in einer Phase-III-Studie bei Patienten mit einem metastasierten Nierenzellkarzinom in der Zweitlinientherapie aufgetreten sind, sind in ■ Tab. 6.37 wiedergegeben (Escudier et al. 2005, Escudier et al. 2007). Neben den genannten Nebenwirkungen trat laut Packungsbeilage eine kardiale Ischämie mit 2,9% deutlich häufiger als unter Placebo (0,4%) auf.

■ **Tab. 6.37.** Nebenwirkungen Grad 3 und 4 einer Zweitlinientherapie mit Sorafenib versus Placebo (Phase-III Studie) im Vergleich zu einer Erstlinientherapie mit Sunitinib versus Interferon- $\alpha$  (Phase-III Studie) [Escudier 2005], [Escudier 2007], [Motzer 2007]

Nebenwirkung Grad 3 und 4	Sorafenib (n=451)	Placebo (n=451)	Sunitinib (n=375)	Interferon- $\alpha$ (n=360)
Hypertonus	4%	<1%	8%	1%
Müdigkeit	5%	4%	7%	12%
Diarrhoe	2%	1%	5%	0
Erbrechen	1%	1%	4%	1%
Übelkeit	<1	1	3%	1%
Obstipation	1	1	k.A.	k.A.
Stomatitis	k.A.	k.A.	1%	1%
Hand-Fuß-Syndrom	6%	0	5%	0
Tumorschmerz	3%	2%	k.A.	k.A.
Knochenschmerz	1%	3%	k.A.	k.A.
Kopfschmerzen	<1%	<1%	1%	0
Dyspnoe	4%	2%	k.A.	k.A.
Husten	<1%	<1%	k.A.	k.A.
Anämie	3%	4%	4%	5%
Leukopenie	3%	1%	5%	2%
Lymphopenie	13%	7%	12%	22%
Neutropenie	5%	2%	12%	7%
Thrombozytopenie	k.A.	k.A.	8%	0
Verlängerte INR	5%	7%	k.A.	k.A.
Hypophosphatämie	13%	3%	5%	6%
Lipaseerhöhung	12%	7%	16%	6%
Hyponatriämie	6%	5%	k.A.	k.A.
Hyperglykämie	3%	5%	k.A.	k.A.
Hyperkaliämie	5%	3%	k.A.	k.A.
Amylaseerhöhung	1%	3%	5%	3%
Hyperkalziämie	1%	3%	k.A.	k.A.
Hypokalziämie	3%	<1%	k.A.	k.A.
Hyperurikämie	k.A.	k.A.	12%	8%
Hyperbilirubinämie	k.A.	k.A.	1%	0
Transaminasenerhöhung	k.A.	k.A.	5%	4%

k. A.: keine Angabe.

## Sunitinib

Sunitinib (Sutent) ist ein Multikinaseinhibitor, der oral verabreicht wird (■ Tab. 6.32). Das Präparat wurde 2006 von der FDA und der EMEA für die Zweitlinientherapie des Nierenzellkarzinoms zugelassen. Im Januar 2007 erfolgte auch die Zulassung zur Erstlinientherapie des Nierenzellkarzinoms. Das Präparat wird in einer Dosierung von 1-mal 50 mg oral verabreicht (4 Wochen Therapie gefolgt von 2 Woche Pause). Eine Dosisreduktion auf 1-mal 37,5 mg ist beschrieben. Beim Nierenzellkarzinom existieren zwei Phase-II-Studien, deren gepoolte Ergebnisse hinsichtlich Nebenwirkungen in ■ Tab. 6.37

wiedergegeben sind (Motzer et al. 2006a, b). Sorafenib (Nexavar) und Sunitinib (Sutent) haben u. a. dermatologische Nebenwirkungen, die mit harnstoffhaltiger oder kortisonhaltiger Creme behandelt werden können.

## Andere Ansätze

### Temsirolimus

Temsirolimus (Torisel) ist ein Inhibitor der mTOR-Kinase. In einer randomisierten Phase-III-Studie wurde das Präparat bei 626 Patienten mit schlechter Prognose nach Motzer (erwartetes medianes Überleben ist 4,9 Monate)

im Erstlinienanzust untersucht (Hudes et al. 2006). In dieser dreiarmligen Studie wurde Interferon allein (18 Mio. Einheiten 3-mal wöchentlich s.c.) mit Temsirolimus plus Interferon (15 mg 1-mal wöchentlich i.v. bzw. 6 Mio. Einheiten 3-mal wöchentlich s.c.) bzw. Temsirolimus (25 mg 1-mal wöchentlich i.v.) allein verglichen. Eine nebenwirkungsbedingte Dosisreduktion war bei 40% der Patienten der Interferongruppe, bei 52% der Kombinationsgruppe und 23% der Temsirolimusgruppe notwendig.

Betrachtet man die Monotherapiegruppen, so wurden folgende Nebenwirkungen Grad 3 bzw. beobachtet (Interferon versus Temsirolimus): Asthenie (25% versus 12%), Nausea (5% versus 4%), Dyspnoe (8% versus 9%), Diarrhö (2% versus 1%), Erbrechen (3% versus 3%) und Stomatitis (0% versus 1%; ■ Tab. 6.32; Hudes et al. 2006).

### G250-Antikörper

Das Molekül G250/MN IX (auch MN Antigen oder G250 Antigen oder CA IX genannt) gehört zu der Familie der Carboanhydrasen und soll von mehr als 80% aller klarzelligen Nierenzellkarzinome exprimiert werden. Der Antikörper G250 (Rencarex) zeigte in einer Studie der Phase II an 36 Patienten keine Grad-3- oder -4-Toxizität (Varga et al. 2003). In einer anderen Studie wurden 36 Patienten mit dem Antikörper behandelt. Es traten 160 unerwünschte Ereignisse auf (33-mal Grad 3 und 5-mal Grad 4; Bleumer et al. 2004). Aufgrund experimenteller Erkenntnisse wurden andere 35 Patienten mit einer Kombination aus dem Antikörper und IL-2 behandelt (Bleumer et al. 2006). Es wurden insgesamt 424 unerwünschte Ereignisse dokumentiert. In 17 Fällen handelte es sich um einen Schweregrad 3 und in 2 Fällen um den Schweregrad 4. Es kam vor allem zu Schmerzen bzw. pulmonalen, hepatischen oder knochenmarkassozierten Nebenwirkungen (Bleumer et al. 2006).

### Thalidomid

Thalidomid hat antiangiogenetische und immunmodulatorische Eigenschaften. Hierzu gehören die Herunterregulation von VEGF und Induktion einer Apoptose in neovaskularisiertem Gewebe sowie die Inhibition von Zytokinen und eine Modifikation von Zelladhäsionsmolekülen. Thalidomid wurde bisher entweder allein oder in Kombination mit IL-2, Interferon, Gemcitabine oder 5-FU verabreicht (Amato 2003). Insbesondere in den Kombinationsstudien traten dosislimitierende Nebenwirkungen auf. Die häufigsten Nebenwirkungen sind Somnolenz, Müdigkeit, periphere Neuropathie (Taubheitsgefühl an Fingern und Zehen beginnend), Obstipation, Hautausschläge, Neutropenie und Xerostomie (■ Tab. 6.32; Ghobrial u. Rajkumar 2003; Kumar et al. 2004; Olencki et al. 2006).

Thalidomid ist in der Schwangerschaft aufgrund seines teratogenen Potenzials absolut kontraindiziert. Eine Verhütung muss mindestens 4 Wochen vor und nach einer Thalidomidtherapie bestehen.

In einer Studie der Phase II wurden 26 Patienten mit einem metastasierten Nierenzellkarzinom mit Thalidomid therapiert (Motzer et al. 2002). Die häufigsten Nebenwirkungen waren Abgeschlagenheit, Obstipation, sensorische Neuropathie, Ödem und Ataxie. Eine Toxizität Grad 3 lag bei 7 Patienten vor. Die Neuropathie verbessert sich nach Absetzen von Thalidomid (Motzer et al. 2002).

Lee et al. prüften Thalidomid versus Medroxyprogesteronacetat bei 29 bzw. 31 Patienten mit einem metastasierten Nierenzellkarzinom (Lee et al. 2006). Im Thalidomidarm (26 auswertbare Patienten) traten eine Thromboembolie Grad 4 sowie 4 Ereignisse Grad 3 (Müdigkeit, Parästhesien, supraventrikuläre Tachykardie, Thromboembolie) auf. Die häufigsten Nebenwirkungen Grad 2 waren Obstipation (42%) und Müdigkeit (35%; Lee et al. 2006).

### Zusammenfassende Bewertung

Die Immuntherapie der drei häufigsten urologischen Tumoren erfolgt in erster Linie mittels Antikörpern, Tyrosinkinaseinhibitoren, Zytokinen, Vakzine und intravesikaler Immunstimulatoren. Neben Fieber, Müdigkeit und Abgeschlagenheit treten vor allem gastroenterologische, dermatologische und hämatologische Nebenwirkungen auf. Klinisch weniger fassbar ist die Bildung von Antikörpern gegen ein Immuntherapeutikum. Therapeutisch stellt bei Auftreten höhergradiger Nebenwirkungen eine Dosisreduktion oder ein Aussetzen der Therapie den ersten Schritt dar. Eine weitere Therapie ist dann in aller Regel symptomorientiert zu führen.

## Literatur

### Literatur zu Kap. 6.1

- Amato RJ (2003) Thalidomide therapy for renal cell carcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 46: 59–65
- Amato RJ (2005) Renal cell carcinoma: a review of novel single-agent therapeutics and combination regimens *Ann Oncol* 16: 7–15
- Amato RJ, Schell J, Thompson N et al. (2003) Phase II study of thalidomide + interleukin-2 in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22: Abstract 1556
- Assikis VJ, Daliani D, Magliaro L et al. (2003) Phase II study of an autologous tumor derived heat shock protein-peptide complex vaccine (HS-SPC-96) for patients with metastatic renal cell carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22: Abstract 1552
- Atkins MB, Hidalgo M, Stadler W et al. (2002) A randomized double-blind phase 2 study of intravenous CCI-779 administered weekly to patients with advanced renal cell carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 21: Abstract 36
- Bander NH, Nanus DM, Milowsky MI et al. (2003) Phase I radioimmunotherapy trial of humanized monoclonal antibody J591 against the extracellular domain of prostate specific membrane antigen radiolabeled with 177 leutetium in advanced prostate cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22: Abstract 1612
- Berry W, Eisenberger M (2005) Achieving goals in hormone-refractory prostate cancer with chemotherapy. *The Oncologist* 10: 30–39
- Chow NH, Chan SH, Tzai TS et al. (2001) Expression profiles of erbB family receptors and prognosis in primary transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Clin Cancer Res* 7: 1957–1962

- Dahut WL, Gulley JL, Arlen PM et al. (2004) Randomized phase II trial of docetaxel plus thalidomide in androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol* 22: 2532–2539
- Davis NB, Taber DA, Ansari RH et al. (2003) A phase II trial of PS-341 in patients with renal cell cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22: Abstract 1551
- Dawson NA, Guo N, Zak R et al. (2003) A phase II trial of ZD1839 in stage iv and recurrent renal cell carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 39: Abstract 1623
- Di Paola RS, Plante M, Kaufman H et al. (2006) A phase I trial of pox vaccines (PROSTAVAC-V) with ICAM-1: B7. 1 and LFA-3 co-stimulatory molecules (TRICOM) in patients with prostate cancer. *J Transl Med* 4: 1–7
- Drucker BJ, Schwartz L, Bacik J et al. (2003) Phase II trial of PS-341 shows response in patients with advanced renal cell carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22: Abstract 1550
- Escudier B, Szczylik C, Eisen T et al. (2005) Randomized phase III trial of the Raf kinase and vegfr inhibitor sorafenib (BAY 43-9006) in patients with advanced renal cell carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 41: Abstract 4510
- George D, Michaelson D, Oh WK et al. (2003) Phase I study of PTK787/ZK222584 in metastatic renal cell carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22: Abstract 1548
- Gnarra JR, Tory K, Wenig Y et al. (1994) Mutations of the VHL tumour suppressor gene in renal carcinoma. *Nat Genet* 7: 85–90
- Gnarra J R, Zhou S, Merrill MJ et al. (1996) Post-transcriptional regulation of vascular endothelial growth factor mRNA by the product of the VHL tumour suppressor gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 93: 10589–10594
- Green D, Meza-Junco J, Arce C et al. (2005) Phase II trial of thalidomide for patients with metastatic renal cell carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 23: Abstract 4761
- Gulley J, Chen AP, Dahut W et al. (2002) Phase I study of a vaccine using recombinant vaccinia virus expressing ps metastatic androgene independent prostate cancer. *Prostate* 53: 109–117
- Hainsworth JD, Sosman JA, Spigel DR et al. (2005) Treatment of metastatic renal cell carcinoma with a combination of bevacizumab and erlotinib. *J Clin Oncol* 23: 7889–7896
- Kaufman HL, Wang W, Manola J et al. (2004) Phase II randomized study of vaccine treatment of advanced prostate cancer (e7897) a cooperative oncology group study. *J Clin Oncol* 22: 2122–2132
- Kuenen BC, Tabernero J, Baselga J et al. (2003) Efficacy and toxicity of the angiogenesis inhibitor SU5416 as a single agent in patients with advanced renal cell carcinoma, melanoma and soft tissue sarcoma. *Clin Cancer Res* 9: 1648–1655
- Lager DJ, Slagel DD, Palechek PL (1994) The expression of epidermal growth factor receptor and transforming growth factor alpha in renal cell carcinoma. *Mod Pathol* 7: 544–548
- Lattime EC, Weiss RE, Stein MN et al. (2005) Phase I study of intravesical recombinant FOWLPOX-GM-CSF and/ or recombinant FOWLPOX-Tricom in patients with advanced bladder cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 41: Abstract 4755
- Motzer RJ, Amato R, Todd M et al. (2003) Phase II trial of anti-epidermal growth factor receptor antibody c225 in patients with advanced renal cell carcinoma. *Invest New Drugs* 21: 99–101
- Motzer RJ, Rini BI, Michaelson M et al. (2005) Sunitinib malate (SU11248) shows antitumour activity in patients with metastatic renal cell carcinoma: updated results from phase II trials. *Eur J Cancer, Suppl* 3: 2: p 227: Abstract 797
- Motzer RJ, Dror Michaelson M, Redman BG et al. (2006) Activity of SU11249: a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor and platelet derived growth factor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 24: 16–24
- Mukhopadhyay D, Knebelmann B, Cohen HT et al. (1997) The von Hippel-Lindau tumour suppressor gene product interacts with Sp1 to repress vascular endothelial growth factor promoter activity. *Mol Cell Biol* 17: 5629–5639
- Picus J, Halabi S, Rini B et al. (2003) The use of bevacizumab with docetaxel and estramustine in hormone refractory prostate cancer: initial results of CALGB 90006. *Proc Am Soc Clin Oncol* 39: Abstract 393
- Schwartz G, Dutcher JP, Vogelzang NJ et al. (2002) Phase 2 clinical evaluating safety and effectiveness of ABX-EGF in renal cell cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 39: Abstract 91
- Sella A, Sternberg C, Yarom N et al. (2003) Phase II study of low dose thalidomide and interferon-alfa in metastatic renal cell carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22: Abstract 1614
- Small E J, Schellhammer PF, Higano CS et al. (2005) Results of a placebo-controlled phase III trial of immunotherapy with APC8015 for patients with hormone refractory prostate cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 24: Abstract 4500
- Srivastava PK (2006) Therapeutic cancer vaccines. *Curr Opin Immunol* 19: 201–205
- Yang J C (2004) Bevacizumab for patients with metastatic renal cancer – an update. *Clin Cancer Res* 10: 6367S–6370S
- Yang J C, Haworth L, Sherry RM et al. (2003) A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med* 349: 427–434

### Literatur zu Kap. 6.2

- Aapro M (2005) Optimising antiemetic therapy: what are the problems and how can they be overcome? *Curr Med Res Opin Jun*; 21 (6): 885–897
- Atkins MB, Hidalgo M, Stadler WM, Logan TF, Dutcher JP, Hudes GR, Park Y, Liou SH, Marshall B, Boni JP, Dukart G, Sherman ML (2004) Randomized phase II study of multiple dose levels of CCI-779, a novel mammalian target of rapamycin kinase inhibitor, in patients with advanced refractory renal cell carcinoma. *J Clin Oncol Mar* 1; 22 (5): 909–918
- Barth J, Kloke M (2003) Paravasation bei Zytostatika. In: Seeber S, Schütte J (Hrsg) *Therapiekonzepte Onkologie*, 4. Aufl. Springer 2003, Berlin Heidelberg New York Tokio, S 1708–1715
- Basser RL, Green MD (1994) Pulmonary toxicities. In: Kirkwood JM, Lotze MT, Yasko JM (eds). *Current cancer therapeutics*. Current Medicine, Philadelphia, pp 272–278
- Bellone JD (1981) Treatment of vincristin extravasation. *JAMA* 245: 343
- Billingham ME, Mason GW, Bristow MR et al. (1978) Anthracycline cardiomyopathy monitored by morphological changes. *Cancer Treat Rep* 62: 865–872
- Bokemeyer C, Oechsle K, Hartmann JT, Schoffski P, Schleucher N, Metzner B, Schleicher J, Kanz L. (2002) Treatment-induced anaemia and its potential clinical impact in patients receiving sequential high dose chemotherapy for metastatic testicular cancer. *Br J Cancer Nov* 4; 87 (10): 1066–1071
- Bokemeyer C, Schmoll HJ, Polivoda H (1994) Sekundäre Leukämien nach Etoposid-haltiger Chemotherapie. *Dtsch Med Wochenschr* 119: 707–713
- Bowyer GW, Davies TW (1987) Methotrexate toxicity associated with an ileal conduit. *Br J Urol* 60: 592
- Bristow MR, Thompson PD, Martin RP, Mason JW, Billingham ME, Hassison D (1978) Early anthracycline cardiotoxicity. *Am J Med* 65: 823–832
- Bronchud MH, Scarffe JH, Thatcher N (1988) Phase I/II study of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in patients receiving intensive chemotherapy for small cell lung cancer recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in AIDS (letter). *N Engl J Med* 318: 579
- Bronner A, Hood A (1983) Cutaneous complications of chemotherapeutic agents. *J Am Acad Dermatol* 9: 646–666

- Canon JL (2005) Final Results of a Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Trial of Darbepoetin alfa Administered Once Every 3 Weeks (Q3 W) for the Treatment of Anemia in Patients Receiving Multicycle Chemotherapy. *Proc. ASCO* 2005; 23: 8284
- Carmichael DJS (1992) Handling of drugs in kidney disease. In: Cameron S, Davison AM, Grünfeld JP, Kerr D, Ritz E (eds) *Oxford textbook of clinical nephrology*. Univ Press Oxford, pp 175–196
- Cooper JAD Jr, White DA, Matthay RA (1986) Drug-induced pulmonary disease. Part 1: Cytotoxic drugs. *Am Rev Respir Dis* 133: 321–340
- De Wit R, Herrstedt J, Rapoport B, Carides AD, Carides G, Elmer M, Schmidt C, Evans JK, Horgan KJ (2003) Addition of the oral NK1 antagonist aprepitant to standard antiemetics provides protection against nausea and vomiting during multiple cycles of cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol* Nov 15; 21(22): 4105–11. Epub 2003 Oct 14
- Di Lorenzo G, Autorino R, D'Armiento FP, Mignogna C, De Laurentiis M, De Sio M, Darmiento M, Damiano R, Vecchio G, De Placido S (2004) Expression of proto-oncogene c-kit in high risk prostate cancer. *Eur J Surg Oncol NOV*; 30(9): 987–92
- Di Lorenzo G, Autorino R, De Laurentiis M, Cindolo L, D'Armiento M, Bianco AR, De Placido S (2004) HER-2/neu receptor in prostate cancer development and progression to androgen independence. *Tumori* Mar-Apr; 90(2): 163–70
- Drasga RE, Einhorn LH, Williams SD, Patel DN, Stevens EE (1983) Fertility after chemotherapy for testicular cancer. *J Clin Oncol* 1: 179–183
- Du XX, Williams DA (1994) Interleukin 11: a multifunctional growth factor derived from the hematopoietic microenvironment. *Blood* 83: 2023–2030
- Fink U, Peters HD, Schmoll HJ (1987) *Antiemetische Therapie*. In Schmoll H-J, Peter H-D, Fink U (Hrsg) *Kompodium internistische Onkologie*. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, S 317–345
- Fossa SD, Ous S, Abyholm T, Norman N, Loeb M (1985) Post-treatment fertility in patients with testicular cancer. II. Influence of cis-platin-based combination chemotherapy and of retroperitoneal surgery on hormone and sperm cell production. *Br J Urol* 57: 210–214
- Fossa SD, Heilo A, Botinger O (1990) Unexpected high serum levels in cystectomized bladder cancer patients with an ileals conduit treated intermediate doses of the drug. *J Urol* 143: 498
- Gabrilove JL, Jakubowski A, Scher H (1988) Effect of granulocyte colony-stimulating factor on neutropenia and associated morbidity due to chemotherapy for transitional cell-carcinoma of the urothelium. *N Engl J Med* 318: 1414
- Gallmeier WM (1979) Zytostatikum para: was tun? *Münch Med Wochenschr* 121: 11
- Golde DW (1990) Hämatopoetine gleichen Abwehrschwäche aus. *Oncol Rev* 5/2: 6
- Hesketh PJ, Grunberg SM, Gralla RJ, Warr DG, Roila F, de Wit R, Chawla SP, Carides AD, Ianus J, Elmer ME, Evans JK, Beck K, Reines S, Horgan KJ; Aprepitant Protocol 052 Study Group (2003) The oral neurokinin-1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients receiving high-dose cisplatin—the Aprepitant Protocol 052 Study Group. *J Clin Oncol* Nov 15; 21(22): 4112–4119. Epub 2003 Oct 14
- Hesketh PJ, Van Belle S, Aapro M, Tattersall FD, Naylor RJ, Hargreaves R, Carides AD, Evans JK, Horgan KJ (2003) Differential involvement of neurotransmitters through the time course of cisplatin-induced emesis as revealed by therapy with specific receptor antagonists. *Eur J Cancer* May; 39(8): 1074–80
- Hofer MD, Fecko A, Shen R, Setlur SR, Pienta KG, Tomlins SA, Chinnaiyan AM, Rubin MA (2004) Expression of the platelet-derived growth factor receptor in prostate cancer and treatment implications with tyrosine kinase inhibitors. *Neoplasia* Sep-Oct; 6(5): 503–12
- Ignoffo RJ, Friedman A (1980) Therapy of local toxicities caused by extravasation of cancer chemotherapeutic drugs. *Cancer Treat Rev* 7: 17
- Kaplan RS, Wiernik PH (1982) Neurotoxicity of antineoplastic drugs. *Semin Oncol* 9: 103–130
- Köstering H, Nagel G (1982) Prophylaxe und Therapie von Zytostatika-Hautnekrosen. *Onkologie* 3: 317
- Krege S. (2003) Chemotherapy of advanced urological tumors. *Onkologie* Oct; 26 Suppl 4: 13–7
- Kreisman H, Wolkove N (1992) Pulmonary toxicity of antineoplastic therapy. In: Perry MC (ed) *The chemotherapy source book*. Williams & Wilkins, Baltimore, pp 598–619
- Kuderer et al. (2005) Meta-analysis of prophylactic granulocyte-colony-stimulating-factor (G-CSF) in cancer patients receiving chemotherapy. *Proc ASCO* 2005; 23: #8117 Abstract
- La Bianca R, Beratta G, Cleric M et al. (1982) Cardiac toxicity of 5-fluorouracil: a study of 1083 patients. *Tumori* 68: 505–510
- Lara PN Jr, Twardowski P, Quinn DI (2004) Angiogenesis-targeted therapies in prostate cancer. *Clin Prostate Cancer* Dec; 3 (3): 165–173
- Larson DL (1982) Treatment of tissue extravasation by antitumor agents. *Cancer* 49: 1796
- Leyden M, Sullivan J (1983) Full-Sickness skin-necrosis due to inadvertent interstitiell infusion of cis-platin. *Cancer Treat Rep* 67: 199
- Miller RS, Freiha FS, Torti FM (1991) Surgical restaging of PTS with advanced TCC of the urothelium treated with CHV. *Proc ASCO* 10: 530
- National Cancer Institute (NCI) (1993) *Investigator's handbook. A manual for participants in clinical trials of investigational agents. Cancer therapy evaluation program. Diversion of cancer treatment*. National Cancer Institute, Bethesda/MD
- Nichols CR, Breeden ES, Loehrer PJ, Williams SD, Einhorn LH (1993) Secondary leukemia associated with a conventional dose of etoposide. *J Natl Cancer Inst* 85: 36–40
- Perez CA, Brady LW (1993) *Principles and practice of radiation oncology*, 2nd edn. Lippincott, Philadelphia, pp 51–55
- Petersen PM, Hansen SW, Giwercman A, Rorth M, Stakkebaek NE (1994) Dose-dependent impairment of testicular function in patients treated with cisplatin-based chemotherapy for germ cell cancer. *Ann Oncol* 5: 355–358
- Pizzo PA (1984) Granulocytopenia and cancer therapy. *cancer* 54: 2649
- Platzer E (1990) Human haematopoietic growth factors. *Eur J Haematol* 42: 1
- Pogothesis CJ, Dexeus FH, Sella A, Amato RJ, Kilbourn RG, Finn L, Gutterman JU (1990) Escalated therapy for refractory urothelial tumors: methotrexate-vinblastine-doxorubicin-cisplatin plus unglycosylated recombinant human granulocyte macrophage colony-stimulating factor. *J Natl Cancer Inst* 82: 867
- Pont J, Albrecht W (1997) Fertility after chemotherapy for testicular germ cell cancer. *Fertil Steril* 68: 1–5
- Rao K, Goodin S, Levitt MJ, Dave N, Shih WJ, Lin Y, Capanna T, Doyle-Lindrud S, Juvidian P, DiPaola RS (2005) A phase II trial of imatinib mesylate in patients with prostate specific antigen progression after local therapy for prostata cancer. *Prostate* 2005 Feb 1; 62 (2): 115–22
- Rizzo JD, Lichtin AE, Woolf SH (2002) Use of Epoetin in patients with cancer: evidence-based clinical practice guidelines of American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology. *J Clin Oncol* 20: 1–25, 2002
- Roberts JT, Fossa SD, Parmar MKB (1991) Results of medical research council phase II study of low dose cisplatin and methotrexate in the primary treatment of locally advanced transitional cell carcinoma of the bladder. *Br J Urol* 68: 162
- Rosenow III EC, Meyers JL, Swensen SJ, Pisani RJ (1992) s. alte Auflage Sauer H (2000) In: Wilmanns W, Huhn D, Wilms K (Hrsg) *Internistische Onkologie*. Thieme, Stuttgart New York
- Schaaf D, Schott E (1984) *Entsorgung und Vernichtung von Zytostatika-abfällen*. Krankenhauspharmazie 5. Jahrgang, Heft 10

- Schmoll HJ, Höffken K, Possinger K (1996) *Kompendium Internistische Onkologie*, Teil 1. 2. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio
- Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI et al. (1986) Surgical staging and long term survival in patients with advanced transitional cell carcinoma (TCC) of the urothelium treated with M-VAC. *Proc ASCO* 5: 390
- Thurber WA (1989) Offspring of childhood cancer survivors. *J Assoc Pediatr Oncol Nurses* 6: 17–19
- Van Sloten Harwood K, Aisner J (1984) Treatment of chemotherapy extravasation: Current status. *Cancer Treat Rep* 68: 939
- Wander HE, Nagel GA (1985) *Mammakarzinome*, 3. Aufl. Zuckschwerdt, München Bern Wien
- Wood AJJ (1998) Drug therapy. *N Engl J Med* 339: 746–754
- World Health Organisation (1979) WHO handbook for reporting results of cancer treatment. World Health Organization Offset Publication No. 48, Geneva, Retrieved July 2004
- ### Literatur zu Kap. 6.3
- Aast N, De Mulder PH, Mickisch GH, Mulders P, van Oosterom AT, van Poppel H, Fossa SD, de Prijck L, Sylvester RJ (2005) Randomized phase II/III trial of interferon Alfa-2a with and without 13-cis-retinoic acid in patients with progressive metastatic renal cell carcinoma: the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Tract Cancer Group (EORTC 30951). *J Clin Oncol* 23: 4172–4178
- Amato RJ (2003) Thalidomide therapy for renal cell carcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 46: S59-S65
- Atzpodien J, Kirchner H, Jonas U, Bergmann L, Schott H, Heynemann H, Fornara P, Loening SA, Roigas J, Muller SC, Bodenstein H, Pomer S, Metzner B, Rebmann U, Oberneder R, Siebels M, Wandert T, Puchberger T, Reitz M; Prospectively randomized study of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN) (2004) Interleukin-2- and interferon alfa-2a-based immunotherapy in advanced renal cell carcinoma: a prospectively randomized trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN). *J Clin Oncol* 22: 1188–1194
- Atzpodien J, Schmitt E, Gertenbach U, Fornara P, Heynemann H, Maszkow A, Ecke M, Woltjen HH, Jentsch H, Wieland W, Wandert T, Reitz M; German Cooperative Renal Carcinoma Chemo-Immunotherapy Trials Group (DGCIN) (2005) Adjuvant treatment with interleukin-2- and interferon-alpha2a-based chemoimmunotherapy in renal cell carcinoma post tumour nephrectomy: results of a prospectively randomised trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN). *Br J Cancer* 92: 843–846
- Bander NH, Milowsky MI, Nanus DM, Kostakoglu L, Vallabhajosula S, Goldsmith SJ (2005) Phase I trial of 177lutetium-labeled J591, a monoclonal antibody to prostate-specific membrane antigen, in patients with androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol* 23: 4591–4601
- Bassi P, Spinadin R, Carando R, Balta G, Pagano F (2000) Modified induction course: a solution to side-effects? *Eur Urol* 37 Suppl 1: 31–32
- Bleumer I, Knuth A, Oosterwijk E, Hofmann R, Varga Z, Lamers C, Krut W, Melchior S, Mala C, Ullrich S, De Mulder P, Mulders PF, Beck J (2004) A phase II trial of chimeric monoclonal antibody G250 for advanced renal cell carcinoma patients. *Br J Cancer* 90: 985–990
- Bleumer I, Oosterwijk E, Oosterwijk-Wakka JC, Voller MC, Melchior S, Warnaar SO, Mala C, Beck J, Mulders PF (2006) A clinical trial with chimeric monoclonal antibody WX-G250 and low dose interleukin-2 pulsing scheme for advanced renal cell carcinoma. *J Urol* 175: 57–62
- Burch PA, Croghan GA, Gastineau DA, Jones LA, Kaur JS, Kylstra JW, Richardson RL, Valone FH, Vuk-Pavlovic S (2004) Immunotherapy (APC8015, Provenge) targeting prostatic acid phosphatase can induce durable remission of metastatic androgen-independent prostate cancer: a phase 2 trial. *Prostate* 60: 197–204
- Canil CM, Moore MJ, Winquist E, Baetz T, Pollak M, Chi KN, Berry S, Ernst DS, Douglas L, Brundage M, Fisher B, McKenna A, Seymour L (2005) Randomized phase II study of two doses of gefitinib in hormone-refractory prostate cancer: a trial of the National Cancer Institute of Canada-Clinical Trials Group. 23: 455–460
- Carducci MA, Padley RJ, Breul J, Vogelzang NJ, Zonnenberg BA, Daliani DD, Schulman CC, Nabulsi AA, Humerickhouse RA, Weinberg MA, Schmitt JL, Nelson JB (2003) Effect of endothelin-A receptor blockade with atrasentan on tumor progression in men with hormone-refractory prostate cancer: a randomized, phase II, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 21: 679–689
- Clark JI, Atkins MB, Urba WJ, Creech S, Figlin RA, Dutcher JP, Flaherty L, Sosman JA, Logan TF, White R, Weiss GR, Redman BG, Tretter CP, McDermott D, Smith JW, Gordon MS, Margolin KA (2003) Adjuvant high-dose bolus interleukin-2 for patients with high-risk renal cell carcinoma: a cytokine working group randomized trial. *J Clin Oncol* 21: 3133–3140
- Colombel M, Saint F, Chopin D, Malavaud B, Nicolas L, Rischmann P (2006) The effect of ofloxacin on bacillus calmette-guerin induced toxicity in patients with superficial bladder cancer: results of a randomized, prospective, double-blind, placebo controlled, multicenter study. *J Urol* 176: 935–939
- Coppin C, Porzolt F, Awa A, Kumpf J, Coldman A, Wilt T (2005) Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 25: CD001425
- Culy C (2005) Bevacizumab: Antiangiogenic cancer therapy. *Drugs Today* 41: 2–36
- Dalgleish AG, Quatan N, Michael A., Wushishi F, Pandha H (2005) Increased time to progression and sustained PSA velocity responses in a Phase II trial in advanced metastatic prostate cancer following treatment with ONY-P1, an allogeneic whole cell vaccine. *J Clin Oncol* 23 (16S): Abs 4726
- Den Otter W, Dobrowolski Z, Bugajski A, Papla B, Van Der Meijden AP, Koten JW, Boon TA, Siedlar M, Zembala M (1998) Intravesical interleukin-2 in T1 papillary bladder carcinoma: regression of marker lesion in 8 of 10 patients. *J Urol* 159: 1183–1186
- Doehn C, Kausch I, Melz S, Behm A, Jocham D (2004a) Cytokine and vaccine therapy of kidney cancer. *Exp Rev Anticancer Ther* 4: 1097–1111,
- Doehn C, Jocham D (2004b) Vaccination immunotherapy-an update. *Scand J Surg* 93: 163–169
- Eaton JD, Perry MJ, Nicolson S, Guckian M, Russel N, Whelan M, Kirby RS. Allogeneic whole-cell vaccine: a phase I/II study in men with hormone-refractory prostate cancer. *BJU Int* 89: 19–26
- Elaraj DM, White DE, Steinberg SM, Haworth L, Rosenberg SA, Yang JC (2004) A pilot study of antiangiogenic therapy with bevacizumab and thalidomide in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Immunother* 27: 259–264
- Escudier B, Szczylik C, Eisen T, Stadler WM, Schwartz B, Shan M, Bukowski RM (2005) Randomized phase III trial of the Raf kinase and VEGFR inhibitor sorafenib (BAY 43–9006) in patients with advanced renal cell carcinoma (RCC). *J Clin Oncol* 23 (16S): Abs 4510
- Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, Negrier S, Chevreau C, Solska E, Desai AA, Rolland F, Demkow T, Hutson TE, Gore M, Freeman S, Schwartz B, Shan M, Simantov R, Bukowski RM; TARGET Study Group (2007) Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 356: 125–134
- Ghobrial IM, Rajkumar SV (2003) Management of thalidomide toxicity. *J Support Oncol* 1: 194–205
- Hainsworth JD, Sosman JA, Spigel DR, Edwards DL, Baughman C, Greco A (2005) Treatment of metastatic renal cell carcinoma with a combination of bevacizumab and erlotinib. *J Clin Oncol* 23: 7889–7896
- Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, Staroslawska E, O'Toole E, Park Y, Moore L (2006) A phase 3, randomized, 3-arm study of temsirolimus (TEMSR) or interferon-alpha (IFN)



- or the combination of TEMSR + IFN in the treatment of first-line, poor-risk patients with advanced renal cell carcinoma (adv RCC). *J Clin Oncol* Vol 24 (18S) 2006: LBA4
- Huland E, Huland H (1989) Local continuous high dose interleukin 2: a new therapeutic model for the treatment of advanced bladder carcinoma. *Cancer Res* 49: 5469–5474
- Huland E, Huland H (1992) Tumor-associated eosinophilia in interleukin-2-treated patients: evidence of toxic eosinophil degranulation on bladder cancer cells. *J Cancer Res Clin Oncol* 118: 463–467
- Huland E, Burger A, Fleischer J, Fornara P, Hatzmann E, Heidenreich A, Heinzer H, Heynemann H, Hoffmann L, Hofmann R, Huland H, Kampfer I, Kindler M, Kirchner H, Mehlhorn G, Moniak TH, Rebmann U, Roigas J, Schneider TH, Schnorr D, Schmitz HJ, Wenisch R, Varga Z, Vinke J (2003) Efficacy and safety of inhaled recombinant interleukin-2 in high-risk renal cell cancer patients compared with systemic interleukin-2: an outcome study. *Folia Biol. (Praha)* 49: 183–190
- Jocham D, Richter A, Hoffmann L, Iwig K, Fahlenkamp D, Zakrzewski G, Schmitt E, Dannenberg T, Lehmacher W, von Wietersheim J, Doheln C (2004) Adjuvant autologous renal tumour cell vaccine and risk of tumour progression in patients with renal-cell carcinoma after radical nephrectomy: phase III, randomised controlled trial. *Lancet* 363: 594–599
- Joudi FN, Smith BJ, O'Donnell MA; National BCG-Interferon Phase 2 Investigator Group (2006) Final results from a national multicenter phase II trial of combination bacillus Calmette-Guerin plus interferon alpha-2B for reducing recurrence of superficial bladder cancer. *Urol Oncol* 24: 344–348
- Kumar S, Witzig TE, Rajkumar SV (2004) Thalidomide: Current role in the treatment of non-plasma cell malignancies. *J Clin Oncol* 22: 2477–2388
- Lamm DL, van der Meijden PM, Morales A, Brosnan SA, Catalona WJ, Herr HW, Soloway MS, Steg A, Debruyne FM (1992) Incidence and treatment of complications of bacillus Calmette-Guerin intravesical therapy in superficial bladder cancer. *J Urol* 147: 596–600
- Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD, Montie JE, Gottesman JE, Lowe BA, Sarosdy MF, Bohl RD, Grossman HB, Beck TM, Leimert JT, Crawford ED (2000) Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent TA, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. *J Urol* 163: 1124–1129
- Lee CP, Patel PM, Selby PJ, Hancock BW, Mak I, Pyle L, James MG, Beirne DA, Steeds S, A'Hern R, Gore ME, Eisen T (2006) Randomized phase II study comparing thalidomide with medroxyprogesterone acetate in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 24: 898–903
- Lorenz J, Wilhelm K, Kessler M, Peschel C, Schwulera U, Lissner R, Struff WG, Huland E, Huber C, Aulitzky WE (1996) Phase I trial of inhaled natural interleukin 2 for treatment of pulmonary malignancy: toxicity, pharmacokinetics, and biological effects. *Clin Cancer Res* 2: 1115–1122
- Martinez-Pineiro JA, Martinez-Pineiro L, Solsona E, Rodriguez RH, Gomez JM, Martin MG, Molina JR, Collado AG, Flores N, Isorna S, Pertusa C, Rabadan M, Astobieta A, Camacho JE, Arribas S, Madero R; Club Urologico Espanol de Tratamiento Oncologico (CUETO) (2005) Has a 3-fold decreased dose of bacillus Calmette-Guerin the same efficacy against recurrences and progression of T1G3 and Tis bladder tumors than the standard dose? Results of a prospective randomized trial. *J Urol* 174: 1242–1247
- Merimsky O, Gez E, Weitzen R, Nehushtan H, Rubinov R, Hayat H, Peretz T, Ben-Shahar M, Biran H, Katsenelson R, Mermershtein V, Loven D, Karminsky N, Neumann A, Matcejevsky D, Inbar M (2004) Targeting pulmonary metastases of renal cell carcinoma by inhalation of interleukin-2. *Ann Oncol* 15: 610–612
- Messing EM, Manola J, Wilding G, Propert K, Fleischmann J, Crawford ED, Pontes JE, Hahn R, Trump D (2003) Eastern Cooperative Oncology Group/Intergroup trial (2003) Phase III study of interferon alfa-NL as adjuvant treatment for resectable renal cell carcinoma: an Eastern Cooperative Oncology Group/Intergroup trial. *J Clin Oncol* 21: 1214–1222
- Michael A, Ball G, Quatan N, Wushishi F, Russell N, Whelan J, Chakraborty P, Leader D, Whelan M, Pandha H (2005) Delayed disease progression after allogeneic cell vaccination in hormone-resistant prostate cancer and correlation with immunologic variables. *Clin Cancer Res* 11: 4469–4478
- Motzer RJ, Murphy BA, Bacik J, Schwartz LH, Nanus DM, Mariani T, Loehrer P, Wilding G, Fairclough DL, Cella D, Mazumdar M (2000) Phase III trial of interferon alfa-2a with or without 13-cis-retinoic acid for patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 18: 2972–2980
- Motzer RJ, Berg W, Ginsberg M, Russo P, Vuky J, Yu R, Bacik J, Mazumdar M (2002) Phase II trial of thalidomide for patients with advanced renal carcinoma. *J Clin Oncol* 20: 302–306
- Motzer RJ, Amato R, Todd M, Hwu WJ, Cohen R, Baselga J, Muss H, Cooper M, Yu R, Ginsberg MS, Needle M (2003) Phase II trial of anti-epidermal growth factor receptor antibody C225 in patients with advanced renal cell carcinoma. *Invest New Drugs* 21: 99–101
- Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, Hudes GR, Wilding G, Figlin RA, Ginsberg MS, Kim ST, Baum CM, DePrimo SE, Li JZ, Bello CL, Theuer CP, George DJ, Rini BI (2006a) Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 24: 16–24
- Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM, Curti BD, George DJ, Hudes GR, Redman BG, Margolin KA, Merchan JR, Wilding G, Ginsberg MS, Bacik J, Kim ST, Baum CM, Michaelson MD (2006b) Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA* 295: 2516–2524
- Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, Oudard S, Negrier S, Szczylik C, Kim ST, Chen I, Blycott PW, Baum CM, Figlin RA (2007) Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 356: 115–124.
- Nanus DM, Milowsky MI, Kostakoglu L, Smith-Jones PM, Vallabha-josula S, Goldsmith SJ, Bander NH (2003) Clinical use of monoclonal antibody HuJ591 therapy: targeting prostate specific membrane antigen. *J Urol* 170: S84-S88
- Negrier S, Escudier B, Lasset C, Douillard JY, Savary J, Chevreau C, Ravaud A, Mercatello A, Peny J, Mousseau M, Philip T, Tursz T (1998) Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal-cell carcinoma. *Groupe Francais d'Immunotherapie. N Engl J Med* 338: 1272–1278
- Negrier S, Caty A, Lesimple T, Douillard J-Y, Escudier B, Rossi J-F, Viens P, Gomez F (2000) Treatment of patients with metastatic renal carcinoma with a combination of subcutaneous interleukin-2 and interferon alfa with or without fluorouracil. *J Clin Oncol* 18: 4009–4015
- O'Donnell MA, Lilli K, Leopold C; National Bacillus Calmette-Guerin/Interferon Phase 2 Investigator Group (2004) Interim results from a national multicenter phase II trial of combination bacillus Calmette-Guerin plus interferon alfa-2b for superficial bladder cancer. *J Urol* 172: 888–893
- Olencki T, Malhi S, Mekhail T, Dreicer R, Elson P, Wood L, Bukowski RM (2006) Phase I trial of thalidomide and Interleukin-2 in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Invest New Drugs*, published online: 28 January 2006.
- Papatsoris AG, Deliveliotis C, Giannopoulos A, Dimopoulos C (2004) Adjuvant intravesical mitoxantrone versus recombinant interferon-alpha after transurethral resection of superficial bladder cancer: a randomized prospective study. *Urol Int* 72: 284–291
- Pizza G, Severini G, Menniti D, De Vinci C, Corrado F (1994) Tumour regression after intravesical injection of interleukin 2 (IL-2) in bladder cancer. Preliminary report. *Int J Cancer* 34: 359–367

- Pizzocaro G, Piva L, Colavita M, Ferri S, Artusi R, Boracchi P, Parmiani G, Marubini E (2001) Interferon adjuvant to radical nephrectomy in Robson stages II and III renal cell carcinoma: a multicentric randomized study. *J Clin Oncol* 19: 425–431
- Ragde H, Cavanagh WA, Tjoa BA (2004) Dendritic cell based vaccines: progress in immunotherapy studies for prostate cancer. *J Urol* 172: 2532–2538
- Rajala P, Kaasinen E, Raitanen M, Linkonen T, Rintala E (2002) Finnbladder Group. Perioperative single dose instillation of epirubicin or interferon alpha after transurethral resection for the prophylaxis of primary superficial bladder cancer recurrence: a prospective randomised multicenter study-FinnBladder long-term results. *J Urol* 168: 981–985
- Rao K, Goodin S, Levitt MJ, Dave N, Shih WJ, Lin Y, Capanna T, Doyle-Lindrud S, Juvidian P, DiPaola RS (2005) A phase II trial of imatinib mesylate in patients with prostate specific antigen progression after local therapy for prostate cancer. *Prostate* 62: 115–122
- Rowinsky EK, Schwartz GH, Gollob JA, Thompson JA, Vogelzang NJ, Figlin R, Bukowski R, Haas N, Lockbaum P, Li YP, Arends R, Foon KA, Schwab G, Dutcher J (2004) Safety, pharmacokinetics, and activity of ABX-EGF, a fully human anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody in patients with metastatic renal cell cancer. *J Clin Oncol* 22: 3003–3015
- Seegenschmidt MH, Müller RP, Höffken K, Junginger T, Sauer H (1999) Dokumentation von Nebenwirkungen in der Onkologie. *Dtsch Arztebl* 96: A–489-A495
- Shelley MD, Court JB, Kynaston H, Wilt TJ, Coles B, Mason M (2003) Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for Ta and T1 bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 3:CD003231
- Schenkman E, Lamm DL (2004) Superficial bladder cancer therapy. *Scientific World Journal* 28 (4Suppl 1): 387–399
- Simons J, Nelson W, Nemunaitis J, Centeno A, Dula E, Urba W, Smith D, Marshall F, Howard C, Ando D, Small E (2002) Phase II trials of a GM-CSF gene-transduced prostate cancer cell line vaccine (GVAX) in hormone refractory prostate cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol*; 21 (Pt 1): 183a (Abs 729).
- Simons JW, Higano C, Smith D, Corman J, Steidle C, Gittelman M, Hudes G, Aimi J, Sacks N, Small E (2005) Clinical and immunologic findings in a phase 2 study of a GM-CSF-secreting prostate cancer cell line vaccine in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer (met HPRC). *J Clin Onco* 23 (16S): Abs 2517.
- Simons JW, Small E, Nelson W, Nemunaitis J, Centeno A, Dula E, Urba W, Smith D, Marshall F, Borellini F, Sy J, Marshall M (2001) Phase II trials of a GM-CSF gene-transduced prostate cancer cell line vaccine (GVAX) demonstrate anti-tumor activity. *Proc Am Soc Clin Oncol* 20 (Pt 1): 269a (Abs 1073).
- Small E, Higano C, Smith D, Corman J, Centeno A, Steidle C, Gittelman M, Hudes G, Sacks N, Simons J (2004) A phase 2 study of an allogeneic GM-CSF gene-transduced prostate cancer cell line vaccine in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer (HRPC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 22 (14S): Abs 4565
- Small EJ, Schellhammer PF, Higano CS, Redfern CH, Nemunaitis JJ, Valone FH, Verjee SS, Jones LA, Hershberg RM (2006) Placebo-controlled phase III trial of immunologic therapy with sipuleucel-T (APC8015) in patients with metastatic, asymptomatic hormone refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 24: 3089–3094
- Swindle PW, Tepes S, Clements J (2004) DC therapy for prostate cancer. *Cytotherapy* 6: 164–171
- Varga Z, de Mulder P, Kruit W, Hegele A, Hofmann R, Lamers C, Warnaar S, Mala C, Ullrich S, Mulders P (2003) A prospective open-label single-arm phase II study of chimeric monoclonal antibody cG250 in advanced renal cell carcinoma patients. *Folia Biol (Praha)* 49: 74–77
- Weiss GR, O'Donnell MA, Loughlin K, Zonno K, Laliberte RJ, Sherman ML (2003) Phase 1 study of the intravesical administration of recombinant human interleukin-12 in patients with recurrent superficial transitional cell carcinoma of the bladder *J Immunother* 26: 343–348
- Yang JC, Sherry RM, Steinberg SM, Topalian SL, Schwartzentruber DJ, Hwu P, Seipp CA, Rogers-Freezer L, Morton KE, White DE, Liewehr DJ, Merino MJ, Rosenberg SA (2003a) Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer. *J Clin Oncol* 21: 3127–3132
- Yang JC, Haworth L, Sherry RM, Hwu P, Schwartzentruber DJ, Topalian SL, Steinberg SM, Chen HX, Rosenberg SA (2003b) A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med* 349: 427–434
- Ziada A, Barqawi A, Glode LM, Varella-Garcia M, Crighton F, Majeski S, Rosenblum M, Kane M, Chen L, Crawford ED (2004) The use of trastuzumab in the treatment of hormone refractory prostate cancer; phase II trial. *Prostate* 60: 332–337

[www.ctep.cancer.gov](http://www.ctep.cancer.gov) (Stand: 2. April 2006)

[www.fda.gov/cder/cancer/toxicityframe.htm](http://www.fda.gov/cder/cancer/toxicityframe.htm) (Stand: 2. April 2006)