



Adäquate Supportivtherapie beim Einsatz platinhaltiger Derivate

Nephro- und Neurotoxizität sicher beherrschen

KARIN JORDAN, TIMO BEHLENDORF, HANS-JOACHIM SCHMOLL

Die häufigsten Nebenwirkungen und Toxizitäten platinhaltiger Chemotherapien sind Übelkeit und Erbrechen, Nephrotoxizität, Polyneuropathie, Elektrolytentgleisungen und die Ototoxizität. Eine entsprechende Supportivtherapie ist unerlässlich, um diese Nebenwirkungen zu verhindern bzw. zu mildern.

Die Platinderivate Cisplatin (CDDP), Carboplatin (CBD-CA) und Oxaliplatin (L-OHP) gehören zur Gruppe der Alkylanzien und bewirken eine Quervernetzung der DNA-Stränge. Die einzelnen Platinderivate haben unterschiedliche Nebenwirkungsspektren (Tabelle 1). Bei Cisplatin stehen Nephrotoxizität, Übelkeit und Erbrechen im Vordergrund, als Hauptnebenwirkung von Oxaliplatin gilt die Neurotoxizität.

Übelkeit und Erbrechen

Cisplatin ist das Zytostatikum mit der höchsten emetogenen Potenz und führt damit die Gruppe der hoch emetogenen

Zytostatika an. Erfolgt keine antiemetische Prophylaxe liegt das Risiko zu erbrechen bei mehr als 90%. Carboplatin und Oxaliplatin gehören zur Klasse der moderat emetogenen Zytostatika. Eine antiemetische Prophylaxe ist für alle Platinderivate obligat.

Die Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) und die American Society of Clinical Oncology (ASCO) haben 2006 aktualisierte Leitlinien zur antiemetischen Prophylaxe veröffentlicht (Tabelle 2) [Kris et al. 2006; Roila et al. 2006]. Beide Leitlinien empfehlen den Neurokinin₁-Antagonisten Aprepitant bei moderat emetogenen Chemotherapien

nur für anthracyclin/cylophosphamidhaltige Chemotherapien. Sollte mit der Standardkombination aus einem Setron und Steroid allerdings kein vollständiger Schutz erzielt werden, kann Aprepitant im nächsten Zyklus addiert werden. Bei Cisplatin-Mehrtagestherapien (z. B. PEB) empfehlen wir die tägliche Gabe der Triple-Kombination (Setron, Steroid und Neurokinin₁-Antagonist) an den Tagen der Chemotherapie und anschließend eine antiemetische Prophylaxe für die verzögerte Emesis (entsprechend Tabelle 2) [Jordan et al. 2007].

Nephrotoxizität/ Elektrolytentgleisungen

— Cisplatin

Nephrotoxizität ist die dosislimitierende Hauptnebenwirkung des Cisplatin [Kintzel 2001]. Cisplatin schädigt dosisabhängig das renale Tubulussystem, was zu Proteinurie und Elektrolytverlusten mit zum Teil schweren Symptomen (Krämpfe, Tremor, Herzrhythmusstörungen) führen

Tabelle 1

Nebenwirkungsspektren und Toxizitäten der Platinderivate

Platinderivat	Nebenwirkung / Toxizität											Besonderheiten	
	Übelkeit/ Erbrechen	Nephrotoxizität	Neurotoxizität	Ototoxizität	Myelosuppression	Alopezie	Elektrolytstörungen	Gastro-intestinale Toxizität	Kardiotoxizität	Pulmonale Toxizität	Hepatotoxizität		Allergische Reaktion
Cisplatin	+++	+++	++	++	+++	(+)	++	+ / ++	(+)	0	(+)	+	Forcierte Diurese notwendig, erhöhte Neuro- und Ototoxizität bei gleichzeitiger ZNS-Bestrahlung,
Carboplatin	++	+	+	+	++	++	+	+ / +	(+)	0	(+)	++	bei hohen Dosen > 800 mg/m ² Nephro- und Ototoxizität mit Cisplatin vergleichbar
Oxaliplatin	++	(+)	++	0	+	(+)	0	+ / +	(+)	0	(+)	+	Kumulative und dosislimitierende periphere Neuropathie, Schleimhauttoxizität erhöht in Kombination mit 5-FU

+++ sehr häufig, ++ häufig, + selten, (+) sehr selten, 0 wahrscheinlich nicht vorhanden

kann. Insbesondere in Kombination mit anderen nephrotoxischen Medikamenten (z. B. Aminoglykosiden, Ifosfamid) und

Strahlentherapie im Bereich der Niere ist besondere Aufmerksamkeit geboten (Tabelle 3). In den Tubulusepithelzellen kann

sich Cisplatin bis zur 5-fachen Plasmakonzentration anreichern [Kuhlmann et al. 1997] und zu Nekrosen der proximalen Tubuli und Apoptose in den distalen Nephronen führen [Arany und Safirstein 2003]. Funktionell ergeben sich daraus eine verminderte Perfusionsleistung und eine verminderte Konzentrationsfähigkeit der Tubuli. Geeignete Supportivmaßnahmen wie Hyperhydratation und forcierte Diurese ermöglichen dennoch die sichere Applikation von Cisplatin [Ries und Klastersky 1986].

Bevor eine Cisplatintherapie eingeleitet wird, sollten Obstruktionen und anatomische Anomalien der Harnwege ausgeschlossen bzw. korrigiert (Pigtail-Katheter, Fistelanlage) werden. Unumgänglich ist die Evaluation der Nierenfunktion mittels Kreatininclearance vor jedem Zyklus einer cisplatinhaltigen Chemotherapie. Bei herabgesetzter Kreatininclearance muss die Cisplatin-Dosis eventuell reduziert oder der Wechsel auf ein weniger nephrotoxisches Platinderivat erwogen werden. Tägliche Kontrollen von Elektrolyten (Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+}) und Retentionsparametern sind unter Cisplatinbehandlung ebenso obligat wie eine tägliche Gewichtskontrolle und Bilanzierung. Um nephrotoxische Komplikationen zu verringern, ist die Erhöhung des Urinvolumens auf mindestens 100 ml/h während der Cisplatinapplikation und 12–24 Stunden danach essentiell [Arany und Safirstein 2003].

Besteht keine Kontraindikation zur Hyperhydratation (z. B. Herzinsuffizienz) sollte der Patient vor Therapiebeginn mit mindestens 1 l/m² KÖF hydriert werden. Unmittelbar vor Cisplatingabe muss ein Diuretikum (z. B. 125–250 ml Mannitol 20% oder Furosemid 20 mg i.v.) gegeben werden. Laut Fachinformation sollte aufgrund der potenziellen Gefahr einer Tubulusschädigung keine forcierte Diurese mit Furosemid erfolgen. Im klinischen Alltag gilt jedoch die Gabe von Furosemid als sehr effektiv und nebenwirkungsarm.

Cisplatin sollte in einer Konzentration von 0,1–1 mg/ml als Kurzinfusion verabreicht werden. Es gibt Hinweise darauf, dass eine längere Infusionsdauer die Nephrotoxizität reduziert. Die Infusion von 2–3 l Flüssigkeit pro m² KÖF nach Applikation des Cisplatin

Antiemetische Prophylaxe in der akuten Phase (Tag 1) und der verzögerten Phase (Tage 2 bis 4) platinhaltiger Therapien		
Emetogenes Potenzial	Akute Phase (bis 24 h nach Chemotherapie)	Verzögerte Phase (ab Stunde 24 bis Tag 5 nach CTX*)
Hoch (Cisplatin)	5-HT₃-Rezeptor Antagonist: Granisetron: 2 mg p.o. / 1 mg i.v. Ondansetron: 16–24 mg p.o. / 8 mg i.v. Tropisetron: 5 mg p.o. / i.v. Dolasetron: 100 mg p.o. / i.v. Palonosetron: 0,25 mg i.v. + Steroid Dexamethason: 8 mg p.o. / i.v. + Neurokinin₁-Rezeptor Antagonist Aprepitant: 125 mg p.o.	Steroid Dexamethason: 8 mg p.o. / i.v. für 3 Tage + Neurokinin₁-Rezeptor Antagonist Aprepitant: 80 mg p.o. für 2 Tage
Moderat (Carboplatin, Oxaliplatin)	5-HT₃-Rezeptor Antagonist (Dosis s. o.) + Steroid Dexamethason: 8 mg p.o. / i.v.	Steroid Dexamethason: 8 mg p.o. / i.v. für 2 Tage oder alternativ (nicht 1. Wahl) 5-HT ₃ -Rezeptor Antagonist (Dosis s. o.) oder (nicht Bestandteil der Leitlinien) Metoclopramid: 4 x 30 Trpf.

*CTX = Chemotherapie; modifiziert nach den ASCO/MASCC-Leitlinien

Prävention von Nephrotoxizität unter Cisplatin
<ul style="list-style-type: none"> ▶ Ausschluss von Harnabflussstörungen ▶ Bestimmung der Kreatininclearance vor jedem Zyklus ▶ Prähydrierung mit mindestens 1 l/m² Körperoberfläche ▶ Forcierte Diurese mittels Mannitol oder Schleifendiuretikum ▶ Für weitere 12–24 h nach Cisplatingabe Hydrierung mit 2–3 l/m² Körperoberfläche ▶ Engmaschige Kontrollen von Gewicht, Ein- und Ausfuhr. Diuretikagabe bei Retention von mehr als 1 l (Gewichtszunahme > 1 kg) ▶ Engmaschige Kontrolle von Elektrolyten inkl. Kalzium und Magnesium ggf. bedarfsgerechte Substitution ▶ Engmaschige Kontrolle von Serumharnstoff und Kreatinin ▶ Ko-Toxizitäten beachten (Bestrahlung im Nierenbereich, andere nephrotoxische Medikamente)

Dosisanpassung von Carboplatin an die glomeruläre Filtrationsrate
<ul style="list-style-type: none"> ▶ Ohne Vorbehandlung mit nephrotoxischen Medikamenten $0,82 \times \text{GFR} + 18 = \% \text{ der Gesamtdosis}$ ▶ Bei Vorbehandlung mit nephrotoxischen Medikamenten $0,65 \times \text{GFR} + 18 = \% \text{ der Gesamtdosis}$ <p>(aus Schmoll, Höffken, Possinger, Kompendium internist. Onkologie, 4. Auflage, 2006)</p>

Vorgehen bei Paravasaten

Platinderivat	Antidot / lokale Maßnahme	Physikalische Maßnahmen	Besonderheiten / Hinweise
Carboplatin (Irritans)	–	–	▶ auch ohne Paravasat häufig lokale Reaktionen wie Hautrötung und Schmerzen
Cisplatin (I) (Vesicans)	Dimethylsulfoxid (DMSO) alle 8 h für 8 Tage	sofort trockene Kälte über mindestens 1 h, dann mehrmals tgl. über 15 Min.	▶ häufiger Hypersensibilitätsreaktionen ▶ ab einer Konzentration von ca. 0,4 mg/ml gewebe nekrotisierend, bei geringerer Konzentration gewebereizend ▶ innerhalb von 72 h einen Chirurgen konsultieren, obwohl Indikationsstellung zur operativen Behandlung schwierig ist
Oxaliplatin (Irritans)	–	–	▶ auf keinen Fall Kochsalz-Lsg. bei Paravasat-Versorgung verwenden (Ausfällung von Oxaliplatin) ▶ Spülung mit Glukose 5%

soll die erhöhte Diurese für 12–24 Stunden aufrechterhalten. Bei Retention von mehr als 1000 ml bzw. Gewichtszunahme pro Tag von mehr als 1 kg ist die erneute Gabe von Diuretika (z. B. 125–250 ml Mannitol 20% oder Furosemid 20 mg i.v.) indiziert. Geeignete Hydrierungslösungen sind Glukose 5% und NaCl 0,9% unter Zusatz von 20 mmol KCl und 4 mmol Magnesium (z. B. 6 ml Magnorbin 20%) pro Liter. In die täglichen Elektrolytkontrollen sollten nicht nur Natrium und Kalium, sondern auch Kalzium und Magnesium einbezogen werden, da unter Cisplatintherapien schwere Hypomagnesiämien beobachtet wurden [Mavichak et al. 1988]. Diese Parameter ermöglichen eine bedarfsgerechte Elektrolytsubstitution, Magnesium sollte für einige Tage oral mit 160 mg/d ergänzt werden.

— Carboplatin

Mit dem Ziel das Wirkungsspektrum zu erweitern und die Toxizität zu reduzieren, wurden viele Platinderivate auf ihre klinische Anwendbarkeit untersucht. Eines dieser Derivate, Carboplatin, wird aktuell bei zahlreichen Tumorentitäten eingesetzt [Voigt et al. 2006]. Dennoch besteht auch bei der Anwendung von Carboplatin Grund zur Vorsicht, insbesondere bei bereits vorgeschädigter Niere. In Abhängigkeit von der Nierenfunktion muss die Carboplatin-Dosis reduziert werden (Tabelle 4) [Calvert et al. 1982].

Neurotoxizität

Sowohl Cisplatin als auch Oxaliplatin wirken, abhängig von der Dosierung, neurotoxisch. Die kumulative Cispla-

tindosis für eine hochwahrscheinliche neurotoxische Wirkung liegt bei 400–450 mg/m². Bei einer kumulativen Oxaliplatinindosis von 600–800 mg/m² ist insbesondere mit der Entwicklung einer chronischen Neuropathie zu rechnen.

— Cisplatin

Cisplatin schädigt vorwiegend die Axone der großen sensorischen Nervenfasern. Typische Symptome der cisplatinassoziierten Neurotoxizität sind distal symmetrische sensible Ausfälle und Reizerscheinungen (Hypästhesien, Hypalgesien, Parästhesien). Im Bereich der Hirnnerven können insbesondere der II. und VIII. (Ototoxizität) betroffen sein, wobei Hörverluste im hochfrequenten Bereich (4–8 kHz) charakteristisch sind.

— Oxaliplatin

Dosislimitierend für die Gabe von Oxaliplatin ist die sensorische Polyneuropathie, die akut oder chronisch auftreten kann. Die akute Neurotoxizität ist von kälteassoziierten Dysästhesien geprägt, die durch Muskelkrämpfe begleitet sein können. Seltener treten pharyngo-laryngeale Dysästhesien auf. Diese Symptome bilden sich üblicherweise Stunden bis Tage nach der Oxaliplatingabe zurück. Die Inzidenz der chronischen Neuropathie hängt mit der kumulativen Oxaliplatinindosis zusammen und ist ebenfalls durch Parästhesien gekennzeichnet, die allerdings unabhängig von einer Kälteexposition sind.

— Supportive Therapie

▶ *Vitamin-B-Präparate*: Ein eindeutiger Wirksamkeitsnachweis von Vitamin-B-Präparaten sowohl in der Prophylaxe

als auch in der Therapie konnte nicht geführt werden.

▶ *Calcium/Magnesium Verbindungen (nur für Oxaliplatin)*: Nach wie vor ist der Einsatz von Ca²⁺/Mg²⁺ zur Prophylaxe der akuten Neurotoxizität nicht allgemein akzeptiert. In der einzigen bisher vorliegenden retrospektiven Arbeit von Gamelin wurde gezeigt, dass durch den Einsatz von Ca²⁺/Mg²⁺ die Inzidenz der akuten Neurotoxizität und dabei insbesondere der pharyngolaryngeale Dysästhesien gesenkt werden kann [Gamelin et al. 2004]. Die Ergebnisse aus zwei umfassenden derzeit laufenden Phase-III-Studien zum Einsatz von Ca²⁺/Mg²⁺ im adjuvanten und palliativen Setting stehen noch aus. Zusammenfassend besteht aufgrund der vorliegenden Daten ein möglicher Nutzen für den Einsatz von Ca²⁺/Mg²⁺ in der Prophylaxe der akuten Neurotoxizität. Praktisches Vorgehen: 1.000 mg Calciumgluconat und 1.000 mg Magnesiumsulfat-Heptahydrat in 100 ml Glucose 5% über jeweils 20–30 Minuten vor und nach Oxaliplatingabe [Gamelin et al. 2004].

▶ *Carbamazepin*: Die Gabe des Antiepileptikums Carbamazepin zur Prophylaxe und Therapie der Polyneuropathie kann nicht empfohlen werden. In einer kleinen Multicenter-Phase-II-Studie wurde keine bessere Wirkung von Carbamazepin gegenüber Placebo erzielt [von Delius et al. 2007]. Als Nachteil des Carbamazepins ist besonders die stark ausgeprägte Enzyminduktion (CYP 2C19, 3A4) mit pharmakokinetischen Interaktionen zu nennen.



- ▶ **Gabapentin:** Das Antiepileptikum Gabapentin besitzt keinen Stellenwert in der Therapie der platinbedingten Polyneuropathie.
- ▶ **Venlafaxin:** Zu dem Antidepressivum Venlafaxin existieren aktuell nur einzelne positive Fallberichte in der Behandlung der Oxaliplatin induzierten Polyneuropathie [Durand et al. 2005].
- ▶ **Gluthatione (GSH):** In kleineren Studien konnte durch die Gabe von GSH eine Reduktion der sensorischen Cisplatin- bzw. Oxaliplatin-bedingten Polyneuropathie erzielt werden. Während sich keine Anzeichen für eine Beeinträchtigung der antineoplastischen Aktivität des Cisplatin ergaben, stehen diese Daten für das Oxaliplatin noch aus.
- ▶ **Xaliproden:** Auf dem Jahreskongress der American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2006 wurden die ersten Ergebnisse zum Einsatz von Xaliproden bei oxaliplatinbedingter Neuropathie präsentiert. Insgesamt konnte mit diesem Medikament eine signifikante Reduktion der Grad-3-Neuropathien erzielt werden, jedoch keine Reduktion der Kältemissempfindungen. Allerdings trat unter Xaliproden eine signifikant höhere Rate an arteriellen Embolien auf (HR 2,0). Weitere Studien werden derzeit durchgeführt.

Vorgehen bei Paravasaten

Cisplatin gehört zu den nekrotisierenden Substanzen (Vesicans), Carboplatin und Oxaliplatin zu den geweber reizenden Substanzen (Irritants). Besonders bei höher konzentrierten Cisplatinparavasaten können lokale Nekrosen und Ulzerationen entstehen [Jordan et al. 2005]. Bei Auftreten eines Paravasates gelten die üblichen allgemeinen Maßnahmen (Tabelle 5).

Literatur

1. Arany I, Safirstein RL. Cisplatin nephrotoxicity. *Semin Nephrol* 2003; 23(5): 460–4.
2. Calvert AH, Harland SJ, Newell DR et al. Early clinical studies with cis-diammine-1,1-cyclobutane dicarboxylate platinum II. *Cancer Chemother Pharmacol* 1982; 9(3): 140–7.
3. Durand JP et al. Clinical activity of venlafaxine and topiramate against oxaliplatin-induced disabling permanent neuropathy. *Anticancer Drugs* 2005; 16(5): 587–91.
4. Gamelin L et al. Prevention of Oxaliplatin-Related Neurotoxicity by Calcium and Magnesium Infusions: A Retrospective Study of 161 Patients Receiving Oxaliplatin Com-

bined with 5-Fluorouracil and Leucovorin for Advanced Colorectal Cancer. *Clin Cancer Res* 2004; 10(12): 4055–61.

5. Jordan K, Grothe W, Schmoll HJ. [Extravasation of chemotherapeutic agents: prevention and therapy]. *Dtsch Med Wochenschr* 2005; 130(1-2): 33–7.
6. Jordan K, Schmoll HJ, Aapro MS. Comparative activity of antiemetic drugs. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007; 61(2): 162–75.
7. Kintzel PE. Anticancer drug-induced kidney disorders. *Drug Saf* 2001; 24(1): 19–38.
8. Kris MG et al. American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology: update 2006. *J Clin Oncol* 2006; 24(18): 2932–47.
9. Kuhlmann MK, Burkhardt G, Kohler H. Insights into potential cellular mechanisms of cisplatin nephrotoxicity and their clinical application. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12(12): 2478–80.
10. Mavichak V, Coppin CM, Wong NL, Dirks JH, Walker V, Sutton RA. Renal magnesium wasting and hypocalciuria in chronic cisplatin nephropathy in man. *Clin Sci (Lond)* 1988; 75(2): 203–7.
11. Ries F, Klastersky J. Nephrotoxicity induced by cancer chemotherapy with special emphasis on cisplatin toxicity. *Am J Kidney Dis* 1986; 8(5): 368–79.
12. Roila F, Hesketh PJ, Herrstedt J. Prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced emesis: results of the 2004 Perugia International Antiemetic Consensus Conference. *Ann Oncol* 2006; 17(1): 20–8.
13. Voigt W, Dietrich A, Schmoll HJ. [Overview of development status and clinical action. Cisplatin and its analogues]. *Pharm Unserer Zeit* 2006; 35(2): 134–43.
14. von Delius S, Eckel F, Wagenpfeil S et al. Carbamazepine for prevention of oxaliplatin-related neurotoxicity in patients with advanced colorectal cancer: final results of a randomised, controlled, multicenter phase II study. *Invest New Drugs* 2007; 25(2): 173–80.

Autoren:

Dr. med. Karin Jordan
Timo Behlendorf
Prof. Dr. med. Hans-Joachim Schmoll

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Karin Jordan
Klinik für Innere Medizin IV
Onkologie/Hämatologie
Martin-Luther-Universität
Halle/Wittenberg
Ernst-Grube-Str. 40, 06120 Halle/Saale
E-mail: Karin.jordan@medizin.uni-halle.de

Für den Arbeitskreis

Supportive Maßnahmen in der Onkologie (ASO) innerhalb der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) und der Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC). www.onkosupport.de