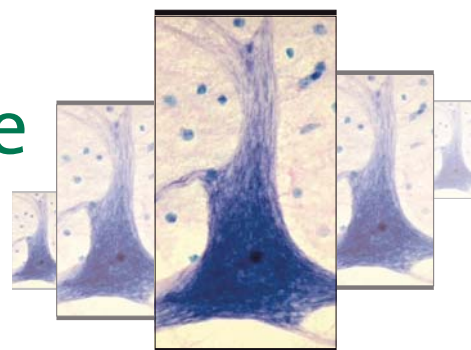




Fortbildungsreihe Supportivtherapie, Folge 41

Chemotherapie-induzierte Neurotoxizität

UWE SCHLEGEL



Schädigung durch MTX oder Ara-C, wobei eine Chemotherapie nach Hirnbestrahlung offenbar noch toxischer ist als die umgekehrte Abfolge [Schlegel 1999, Verstacken 2001].

Neurotoxizität hat viele Gesichter

Für einzelne Substanzen sind die Symptome der neurotoxischen Nebenwirkungen so charakteristisch, dass allein die Symptomatik eine Verdachtsdiagnose nahelegt. Die Diagnose Chemotherapie-induzierte Neurotoxizität darf jedoch nur nach Ausschluss morphologischer Veränderungen, metabolischer Störungen oder Infekt- bzw. Tumor-assoziiertes Komplikationen gestellt werden.

— Akute Enzephalopathie:

Eine akute Enzephalopathie tritt typischerweise wenige Stunden bis Tage nach der Gabe des auslösenden Zytostatikums auf und ist gekennzeichnet durch Verwirrtheit, Desorientiertheit und situationsinadäquates Verhalten. Bewusstseinsstörungen bis zum Koma können auftreten, jedoch sind auch Agitiertheit und psychomotorische Erregungszustände möglich. Die akute Enzephalopathie kann von Myoklonien, epileptischen Anfällen und produktiv psychotischen Phänomenen begleitet sein.

Zytostatika, die typischerweise eine akute Enzephalopathie auslösen, sind MTX nach systemischer oder intrathekaler Gabe [Posner 1995] und Ifosfamid [Primavera 2002], selten andere (Tabelle 1). Die Störung ist typischerweise selbstlimitierend und klingt oft innerhalb von Tagen ab, selten sind letale Verläufe [Posner 1995].

— Subakute Enzephalopathie:

Eine subakute Enzephalopathie ist eine charakteristische, wenngleich seltene

Von leichten Polyneuropathien bis zu akut lebensbedrohlichen Enzephalopathien – abhängig von Substanz, Dosis und individuellen Risikofaktoren haben viele Zytostatika neurotoxische Nebenwirkungen. Gesicherte Therapien fehlen und die Möglichkeiten der Prophylaxe sind begrenzt. Es ist daher wichtig, die Risikoprofile der einzelnen Chemotherapeutika zu kennen, um schwerwiegende Therapiefolgen zu vermeiden und um den Einsatz eines neurotoxischen Medikaments im Einzelfall sorgfältig prüfen zu können.

Neurotoxische Folgen einer Chemotherapie sind Funktionsstörungen des zentralen oder des peripheren Nervensystems, die unmittelbar nach Applikation eines Zytostatikums oder mit zeitlicher Verzögerung auftreten. Zytostatika-induzierte neurologische Störungen haben häufig eine charakteristische klinische Symptomatik. Nach Absetzen der auslösenden Substanz sind sie oft vollständig reversibel, mitunter kann die Symptomatik jedoch noch Monate nach Beendigung der Chemotherapie progredient sein. Die einzig wirksame therapeutische oder prophylaktische Maßnahme ist meist, das auslösende Agens abzusetzen oder zu vermeiden.

Die Häufigkeit peripher oder zentral neurologischer Nebenwirkungen ist abhängig von der Wahl des Zytostatikums, seiner kumulativen Dosis, der Einzeldosis, der Zeitdauer der Behandlung und von Risikofaktoren wie vorbestehenden neurologischen Erkrankungen [Verstacken 2003, Schagen 2001, Posner 1995].

Die Zytostatika, die am häufigsten zu peripher neurologischen Störungen führen sind Vinca-Alkaloide, Platin-Derivate und Taxole [Verstacken 2003, Quasthoff 2001]. Zu zentral nervösen Funktionsstörungen führen am häufigsten Methotrexat (MTX), Cytosinarabi-

nosid (Ara-C) und Ifosfamid [Verstacken 2003, Posner 1995] (Tabelle 1).

Auch die Dosisescalation ist ein Risikofaktor

Für zahlreiche Substanzen konnten Faktoren identifiziert werden, die für neurotoxische Nebenwirkungen prädisponieren und deren Ausprägung beeinflussen (Tabelle 2). Dazu gehören vorbestehende neurologische Erkrankungen, metabolische Störungen oder bestimmte Begleitmedikationen. So darf z.B. das Antimykotikum Itraconazol nicht mit Vinca-Alkaloiden zusammen gegeben werden [Kamaluddin 2001]. Das Risiko zentral nervöser Nebenwirkungen von Cytosinarabinosid ist beispielsweise bei Niereninsuffizienz signifikant erhöht.

Ein ganz wesentlicher Risikofaktor ist die Dosisescalation der Chemotherapie selbst: Hochdosisprotokolle mit Stammzell-Rescue führen häufiger zu Einschränkungen der kognitiven Funktion und MR-tomographischen Marklagerveränderungen als Standarddosisprotokolle [Schagen 2001]. Kombinations-Chemotherapien sind mit einem höheren Risiko verbunden als die Gabe der Einzelkomponenten [Chaudhary 2003]. Darüber hinaus führt eine Strahlentherapie des Gehirns zu einem wesentlich erhöhten Risiko einer ZNS

Komplikation einer hochdosierten, intravenösen MTX-Gabe, die wiederholt bei Kindern mit Leukämien beschrieben wurde. Auch unter einer Cisplatin-Therapie sind Einzelfälle bekannt [Steeghs 2003]: Es kommt zu Bewusstseinsstörungen, affektiven Störungen und apoplektiform auftretenden neurologischen fokalen Symptomen verbunden mit epileptischen Anfällen [Posner 1995, Löwblad 1998, Reddy 2003]. Die Prognose ist dubiös und letale Verläufe wurden berichtet [Steeghs 2003].

— Chronische Enzephalopathie:

Die Entwicklung einer chronischen Enzephalopathie mit Antriebsminderung, affektiver Nivellierung und eingeschränk-

ter kognitiver Leistungsfähigkeit kann Monate bis Jahre nach Therapie auftreten und dann fortschreiten. In ihrer mildesten Verlaufsform ist sie lediglich bei subtilen neuropsychologischen Untersuchungen als Störung der intellektuellen Leistungsfähigkeit und der kognitiven Funktion nachweisbar [Ochs 1991, Schagen SB 2001].

Häufige Auslöser sind Methotrexat und Polychemotherapieprotokolle mit Stammzell-Transplantation, selten andere Substanzen oder Protokolle (Tabelle 1).

Bei zusätzlicher Strahlentherapie des Gehirns ist das Risiko eines manifesten demenziellen Syndroms mit Leukenzephalopathie und intern betonter Hirnatrophie signifikant höher als nach

Chemotherapie allein. Ein besonderes Risiko birgt die Kombination einer intrathekalen Methotrexat-Therapie mit Hirnbestrahlung [Schlegel 1999, Verstappen 2001]. Die Enzephalopathie ist dann therapeutisch unbeeinflussbar.

— Aseptische Meningitis:

Eine aseptische Meningitis mit Zephalgien, Fieber, Meningismus und Pleozytose kann nach intrathekalen oder intraventriculärer Gabe von MTX oder Ara-C auftreten. Die Komplikation ist selbstlimitierend und wird symptomatisch antipyretisch und antiphlogistisch therapiert. Mikrobiologisch und ggf. durch Kontroll-Liquoruntersuchungen im Verlauf muss eine bakterielle Menin-

Tabelle 1

| Neuroxische Folgen zytostatischer Therapie | |
|--|---|
| Akute (reversible) Enzephalopathie | Zerebelläre Funktionsstörungen |
| <ul style="list-style-type: none"> ▶ Methotrexat ▶ Ifosfamid ▶ Paclitaxel ▶ 5-Fluorouracil ▶ Cytosinarabinosid ▶ Procarbazin ▶ Nitosoharnstoffe (Hochdosis) ▶ Interferon α ▶ Interleukin-2 ▶ Tamoxifen (Hochdosis) ▶ Etoposid, VP16 (hohe Dosis) ▶ Cortison ▶ Hochdosis-Polychemotherapie mit Stammzell-Transplantation | <ul style="list-style-type: none"> ▶ Cytosinarabinosid ▶ 5-Fluorouracil ▶ Vincristin ▶ Cyclosporin A |
| Chronische Enzephalopathie (Demenzielles Syndrom) | Zerebrale Krampfanfälle |
| <ul style="list-style-type: none"> ▶ Methotrexat ▶ Cytosinarabinosid ▶ Fludarabin > 40 mg/m²/Tag ▶ BCNU (Hochdosis) ▶ Hochdosis-Polychemotherapie | <ul style="list-style-type: none"> ▶ Methotrexat ▶ Etoposid, VP-16 (Hochdosis) ▶ Cisplatin ▶ Vincristin ▶ Asparaginase ▶ BCNU ▶ Dacarbazin ▶ Amsacrin, AMSA ▶ Busulfan (Hochdosis) ▶ Cyclosporin ▶ Mitronidazol ▶ Misonidazol ▶ Etoposid (Hochdosis) ▶ Paclitaxel |
| Reversible posteriore (Leuk)Enzephalopathie | Aseptische Meningitis |
| <ul style="list-style-type: none"> ▶ Cyclosporin ▶ Kombinationstherapien unter Einschluss von Cyclophosphamid | <ul style="list-style-type: none"> ▶ Methotrexat (intrathekal) ▶ Cytosinarabinosid (intrathekal) |
| Zerebrale Infarkte | Kopfschmerzen (ohne Meningitis) |
| <ul style="list-style-type: none"> ▶ Cyclosporin ▶ Methotrexat ▶ Cisplatin ▶ Carboplatin | <ul style="list-style-type: none"> ▶ Cisplatin ▶ Cortison ▶ Tamoxifen ▶ VP-16, Etoposid (Hochdosis) ▶ Andere |
| Kortikale Blindheit | Myelopathie (nach intrathekalen Gabe) |
| <ul style="list-style-type: none"> ▶ Carboplatin ▶ Cisplatin ▶ Fludarabin (Hochdosis) | <ul style="list-style-type: none"> ▶ Methotrexat ▶ Thiotepa ▶ Cytosinarabinosid |
| | Lhermitte Zeichen |
| | <ul style="list-style-type: none"> ▶ Platin-Derivate ▶ Docetaxel ▶ Hochdosis-Polychemotherapie und Stammzelltransplantation |
| | Hirnnervenstörungen |
| | <ul style="list-style-type: none"> ▶ Tamoxifen: Erblindung ▶ Cisplatin: Hypakusis, Erblindung, andere Hirnnervenstörungen bei intrarterieller Gabe im Kopf-Hals Bereich ▶ Optikusneuropathie bei diversen Zytostatika in Einzelfällen |
| | Polyneuropathie |
| | <ul style="list-style-type: none"> ▶ Cisplatin: Polyneuropathie, Mononeuropathie, N. recurrens-Parese, N. phrenicus-Parese ▶ Vinca-Alkaloide ▶ Ifosfamid ▶ Cytarabin ▶ Paclitaxel ▶ Docetaxel ▶ Procarbazin? ▶ Tamoxifen ? |
| | Hyperexzitabilität peripheres Nervensystem |
| | <ul style="list-style-type: none"> ▶ Oxaliplatin ▶ Cisplatin |
| | Myalgien, Muskelkrampi |
| | <ul style="list-style-type: none"> ▶ Paclitaxel ▶ Cisplatin ▶ Oxaliplatin ▶ Amsacrin, AMSA |
| | Vegetatives Nervensystem |
| | <ul style="list-style-type: none"> ▶ Vincristin: Obstipation, Ileus etc. |



gitis, z.B. durch eine iatrogene Ventrikulitis ausgeschlossen werden.

— Aufsteigende Myelopathie:

Eine seltene und gleichwohl gefürchtete Komplikation einer intrathekalen Chemotherapie mit MTX, Ara-C oder Thiotepa (welches in Deutschland für diese Applikationsform nicht zur Verfügung steht) ist eine aufsteigende Myelopathie mit fakultativer Hirnstammeteiligung und Enzephalopathie.

Mögliche Risikofaktoren sind das Vorliegen einer meningealen leukämischen Aussaat, eine ZNS-Bestrahlung, ein Alter unter 20 Jahren oder ein hohes Lebensalter. Pathologisch findet sich eine nekrotisierende Myelopathie.

Klinisch führen eine rasch aufsteigende Para- bzw. Tetraparese mit fakultativen Hirnstamm- und Großhirnsymptomen. Wirksame Therapien sind nicht bekannt [Resar 1992, Beretta 1996]. Die Prognose bzgl. der neurologischen Behinderung ist schlecht: In einer Literaturzusammenstellung fanden sich nur bei vier von 14 Patienten Besserungen im Verlauf [Resar 1992].

— Polyneuropathien:

Polyneuropathien sind häufige und typische Komplikationen einer Therapie mit Vinca-Alkaloiden (hier am häufigsten nach Vincristin), nach einer Behandlung mit Platin-Derivaten, unter Cisplatin (oft schwerwiegend), und nach einer Therapie mit Taxanen (unter Paclitaxel ausgeprägter als unter Docetaxel) [Quasthoff 2002]. Zahlreiche andere Chemotherapeutika können in Einzelfällen ebenfalls eine Polyneuropathie auslösen (Tabelle 1).

Eine Beteiligung des autonomen Nervensystems ist häufig bei Vincristin-Therapie und kann unter Taxanen auftreten. Sie äußert sich in einer Obstipation bis zum Ileus, in einer orthostatischen Dysregulation und fakultativ in einer Blasen-Mastdarmstörung sowie in einer erektilen Dysfunktion [Quasthoff 2002].

Sorgfältige Differenzialdiagnostik ist unabdingbar

Die Diagnostik zielt bei einer zentralen Nebenwirkung auf den Ausschluss einer anderen Ursache, z.B. einer bislang un-

erkannten zerebralen Metastatisierung, symptomatischer epileptischer Anfälle, metabolischer Entgleisungen oder einer (iatrogenen) Meningitis. Sie umfasst also eine zerebrale Bildgebung, bei vorausgegangener intrathekaler Therapie eine Liquordiagnostik und eine adäquate Labordiagnostik. Von besonderer Bedeutung ist das Elektroenzephalogramm (EEG), da durch keine andere diagnostische Maßnahme ein non-convulsiver Status epilepticus sicher ausgeschlossen werden kann, der selten im Gefolge einer Chemotherapie auftreten kann [Primavera 2002].

Der Stellenwert einer elektrophysiologischen Diagnostik bei einer Chemotherapie-induzierten Polyneuropathie ist nicht vollständig geklärt, da sich insbesondere im Anfangsstadium einer Polyneuropathie noch neurographische und myographische Normalbefunde zeigen können [Quasthoff 2002].

Der Nachweis einer vorwiegend axonalen (Vincristin) oder axonal-demyelinisierenden (Platin-Derivate) Polyneuropathie, bei der vor allem sensible Fasern betroffen sind, ist ätiologisch vieldeutig und erlaubt keine sichere differenzialdiagnostische Zuordnung. Auch in diesem Fall müssen andere mögliche ätiologische Ursachen anamnestisch, klinisch oder ggf. laborchemisch geklärt werden, wenn die Polyneuropathie klinisch relevant ist, also wenn die Frage beantwortet werden muss, ob eine Chemotherapie fortgesetzt werden darf (s.u.).

Eine gesicherte Therapie gibt es nicht

Es gibt zahlreiche, z.T. experimentelle, z.T. kasuistisch dokumentierte Therapievorsuche bei neurotoxischen Komplikationen einer Chemotherapie (Tabelle 2).

Berücksichtigt man pathologische Befunde wie z.B. den ausgedehnten Untergang von Purkinjezellen im Zerebellum nach Ara-C-Therapie oder den Axon-Untergang und die Hinterwurzel-Degeneration nach Cisplatin-Gabe [Quasthoff 2002] wird deutlich, dass therapeutische Maßnahmen nach einmal eingetretener Schädigung oft unwirksam bleiben müssen. Es gibt deshalb keine etablierte, abgesicherte Therapie der Chemotherapie-induzierten Neurotoxi-

zität, die breit klinisch eingesetzt wird [Quasthoff 2002, Verstaappen 2003] (Tabelle 2).

In Einzelfällen ist durch pharmakologische Maßnahmen eine zentrale Neurotoxizität erfolgreich behandelt worden. So besserte sich eine Ifosamid-induzierte akute Enzephalopathie nach Gabe von Methylenblau 50mg i.v. [Kupfer 1994]. Eine subakute Methotrexat-induzierte Enzephalopathie konnte in fünf Fällen erfolgreich mit dem nicht kompetitiven NMDA-Rezeptorantagonisten Dextromethorphan (1–2 mg/kg oral) behandelt werden [Drachtman 2002].

Obwohl sorgfältig dokumentiert und hochrangig publiziert, fällt eine Interpretation dieser Kasuistiken schwer, da die Neurotoxizität in solchen Fällen auch spontan abklingen kann.

Ausgesprochen kritisch ist die klinische Situation bei einer aufsteigenden Querschnittsmyelitis nach intrathekalen Chemotherapiegaben. In einem eigenen unpublizierten Fall mit aufsteigender Querschnittslähmung nach intrathekalen Cytosin-arabinsid- und Methotrexat-Gabe, die schließlich zu Hirnstammsymptomen, Taubheit und konsekutivem Koma für zwei Wochen führte, wurde ein Austausch des Liquors mit isotonomischer Kochsalzlösung vorgenommen. Die Symptomatik bildete sich über Monate schließlich bis zu einer Paraparese der Beine zurück. Selbstverständlich kann dies dem Spontanverlauf ohne Liquoraustausch entsprechen.

Möglichkeiten der Prophylaxe

Die Wertigkeit einer prophylaktischen Begleitmedikation wurde z.T. umfassend in klinischen Studien untersucht.

Widersprüchliche Daten wurden zu Amifostin (Ethyol) erhoben, welches gesunde Gewebe vor der Wirkung von Alkylanzien schützen soll, ohne die antitumorale Effizienz abzuschwächen: In einer Phase-III-Studie an insgesamt 187 Patientinnen mit Ovarialkarzinomen zeigte sich durch gleichzeitige Gabe von Amifostin in einer Dosis von 910 mg/m² alle drei Wochen eine Reduktion der Fälle mit Polyneuropathie Grad 3 und 4 (nach den National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) von 7,2 auf 3,7%, welche gerade statistisches Signifikanzniveau erreichte [Lorusso 2003].

In einer weiteren kleineren Studie konnte die Zahl der Patienten mit Parästhesien (Neurotoxizität Grad 1 und 2) nach Platin-basierter Chemotherapie durch das gleiche Regime halbiert werden. Bei Grad-3- und -4-Neurotoxizität

war jedoch – bei kleinem Studienkollektiv – keine statistisch signifikante Reduktion erzielt worden [Kanat 2003].

In zwei weiteren Studien, allerdings mit Phase-II-Design, konnte kein eindeutiger prophylaktischer Effekt von

Amifostin auf das Auftreten peripher neurotoxischer Komplikationen nachgewiesen werden, so dass eine weitere Analyse in einer Phase-III-Studie durch diese Autoren nicht befürwortet wurde [Gradishar 2001, Moore 2003].

| Therapie/Prophylaxe bei typischen neurotoxischen Komplikationen von Zytostatika | | | | | |
|---|--|---|--|---|---|
| Zytostatikum | Klinische Symptomatik | Häufigkeit | Schwellen dosis | Risikofaktoren | Therapie / Prophylaxe |
| Methotrexat | Akute reversible Enzephalopathie | selten | > 0,5 g/m ² (?) | Radiatio | klingt spontan ab |
| | Subakute Enzephalopathie | sehr selten | bei 2. oder 3. i.v. Gabe | Homcystein im Serum erhöht | Dextrometorphan (?) |
| | Chronische Enzephalopathie | häufig | > 0,5 g/m ² (?) | Radiatio intrathekale Gabe Lebensalter > 60 J. | keine |
| | Meningitis | < 10% | nur bei ... | ...intrathekaler Gabe | symptomatisch |
| | Anfälle | selten | ? | bereits zuvor Anfälle | symptomatisch |
| | Myelopathie | selten | ? | junges oder hohes Alter, Leukämie, Radiatio | keine wirksame Therapie bekannt |
| | Cytosin-arabinosid | Zerebelläres Syndrom + fakultativ akute Enzephalopathie | Häufig bei ... | ... kumulativer Dosis > 36 g/m ² | Niereninsuffizienz alkalische Phosphatase im Serum erhöht > 50 Jahre neurologische Erkrankung |
| | Meningitis | wie bei ... | ... Methotrexat | | |
| | Myelitis | wie bei... | ... Methotrexat | | |
| 5-Fluorouracil | Akute Enzephalopathie | selten | ? | Dihydropyrimidin Dehydrogenase | keine |
| | Zerebelläre Dysfunktion + fakultative weitere ZNS Symptome | | | + Allopurinol + N-Phosphonoacetyl-L-aspartat (PALA) + Thymidin | klingt oft spontan ab |
| | Inflammatorische Multifokale Leukencephalopathie | | | + Levamisol | keine |
| Ifosfamid | Akute Enzephalopathie | bis zu 30% | ? | hohe Dosis, Niereninsuffizienz, Leberinsuffizienz, Albumin und andere | klingt oft spontan ab, Methylenblau? Vermeidung einer Re-Exposition |
| Cisplatin | Polyneuropathie | häufig | kumulative Dosis > 400 mg/m ² | Therapieintervalle kurz + Vinblastin | Amifostin? Gluthation? Vitamin E |
| | Ototoxizität | häufig | kumulative Dosis > 300 mg/m ² | + Ifosfamid + Radiatio junges Alter | regelmäßige Audiometrie |
| | Hirnnervenstörungen | 6% bei ... | ... intra-arterieller Gabe im Hals-/Kopf-Bereich | ? | klingt häufig spontan ab |
| Oxaliplatin | Hyperexzitabilität ca. 30 – 60 Min. nach i.v. Gabe | ? | normale Dosis | Kalte Getränke | Carbamazepin Vorbehandlung? |
| Vincristin | Vorwiegend sensorische Polyneuropathie | häufig | 30 – 50 mg kumulativ, oft weniger | hereditäre PNP hohes Alter Itraconazol | Pyridoxin? Folsäure? Glutamin? Andere? |
| | Autonome Neuropathie | > 30% | ? | Kinder | Obstipationsprophylaxe |

Tabelle 2



Weitere Substanzen, die klinisch zur Prophylaxe einer Chemotherapie-induzierten Polyneuropathie eingesetzt wurden, sind unter anderen Vitamin E und Glutathion. In einer randomisierten, prospektiven, doppelblinden Studie reduzierte Glutathion (1,5 g/m² als 15-minütige Infusion jeweils vor einer Platin-basierten Chemotherapie) den Anteil von Patienten mit Grad II bis IV Polyneuropathien nach Therapie von 79% in der Placebo-Gruppe auf 43% in der Verum-Gruppe [Cascinu 2002]. In zwei anderen ebenfalls prospektiven, randomisierten Studien reduzierte die orale Vitamin E Gabe mit 300 mg/Tag bzw. 600 mg/Tag vor Platin-Chemotherapie und danach kontinuierlich für drei Monate gegeben die Rate neurotoxischer Folgen von 86 bzw. 73% in der Placebo-Gruppe auf 31 bzw. 25% in der Verum-Gruppe [Pace 2003, Argyriou 2005].

Klinisches Monitoring ist wesentlich

Wesentlich zur Vermeidung Therapie-assoziiierter Neurotoxizität ist das diesbezügliche klinische Monitoring, d.h. das rechtzeitige Erkennen der Nebenwirkung.

Bei Auftreten einer Polyneuropathie unter Vinca-Alkaloiden, Platin-Derivaten oder Taxanen ist mit einer Progredienz unter fortgesetzter Exposition zu rechnen [Quasthoff 2002].

Auch zentral nervöse Komplikationen unter Chemotherapie treten oft bei erneuter Exposition wieder auf [Posner 1995, Hensley 2000].

Wesentlich ist deshalb im Einzelfall die Frage, ob auf ein neurotoxisches Zytostatikum in der Therapie verzichtet werden kann oder nicht. Bei einem klar definierten kurativen Therapieziel wird man Komplikationen in Kauf nehmen müssen, deren Auswirkungen jedoch immer gegen den erhofften Therapieerfolg abgewogen werden müssen.

Literatur

- Argyriou AA et al. Vitamin E for prophylaxis against chemotherapy-induced neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology* 2005; 64: 26–31.
- Beretta F et al. Paraplegia following intrathecal chemotherapy. *Schweiz Med Wochenschr* 1996; 126: 1107–11.
- Cascinu S et al. Neuroprotective effect of reduced glutathione on oxaliplatin-based chemotherapy in advanced colorectal cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3478–83.
- Chaudhary UB, Haldas JR. Long-term complications of chemotherapy for germ cell tumours. *Drugs* 2003; 63: 1565–77.
- Drachtman RA et al. Dextromethorphan is effective in the treatment of subacute methotrexate neurotoxicity. *Pediatr Hematol Oncol* 2002; 19: 319–27.
- Gradishar WJ et al. A Phase II trial of cisplatin plus WR-2721 (amifostine) for metastatic breast carcinoma: an Eastern Cooperative Oncology Group Study (E8188). *Cancer* 2001; 92: 2517–22.
- Hensley ML et al. Risk factors for severe neuropsychiatric toxicity in patients receiving interferon alfa-2b and low-dose cytarabine for chronic myelogenous leukemia: analysis of Cancer and Leukemia Group B 9013. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1301–8.
- Kamaluddin M et al. Potentiation of vincristine toxicity by itraconazole in children with lymphoid malignancies. *Acta Paediatr* 2001; 90: 1204–7.
- Kanat O et al. Protective effect of amifostine against toxicity of paclitaxel and carboplatin in non-small cell lung cancer: a single center randomized study. *Med Oncol* 2003; 20: 237–45.
- Kupfer A et al. Prophylaxis and reversal of ifosfamide encephalopathy with methylene-blue. *Lancet* 1994; 343: 763–4.
- Lorusso D et al. Multicenter Italian Trials in Ovarian Cancer investigators. Phase III multicenter randomized trial of amifostine as cytoprotectant in first-line chemotherapy in ovarian cancer patients. *Ann Oncol* 2003; 14: 1086–93.
- Moore DH et al. Gynecologic Oncology Group. Limited access trial using amifostine for protection against cisplatin- and three-hour paclitaxel-induced neurotoxicity: a phase II study of the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2003; 21: 4207–13.
- Ochs J et al. Comparison of neuropsychologic functioning and clinical indicators of neurotoxicity in long-term survivors of childhood leukemia given cranial radiation or parenteral methotrexate: a prospective study. *J Clin Oncol* 1991; 9: 145–51.
- Pace A et al. Neuroprotective effect of vitamin E supplementation in patients treated with cisplatin chemotherapy. *J Clin Oncol* 2003; 21: 927–31.
- Posner JB. Side effects of Chemotherapy. In: Posner JB (ed) *Neurologic Complications of Cancer*. FA Davis Philadelphia 1995; 282–310.
- Primavera A, Audenino D, Cocito L. Ifosfamide encephalopathy and nonconvulsive status epilepticus. *Can J Neurol Sci* 2002; 29: 180–3.
- Quasthoff S, Hartung HP. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *J Neurol* 2002; 249: 9–17.
- Resar LM et al. Acute neurotoxicity after intrathecal cytosine arabinoside in two adolescents with acute lymphoblastic leukemia of B-cell type. *Cancer* 1993; 71: 117–23.
- Schagen SB et al. Neurophysiological evaluation of late effects of adjuvant high-dose chemotherapy on cognitive function. *J Neurooncol* 2001; 51: 159–65.
- Schlegel U, Pels H, Oehring R, Blumcke I. Neurologic sequelae of treatment of primary CNS lymphomas. *J Neurooncol* 1999; 43: 277–86.
- Steehns N et al. Cisplatin-induced encephalopathy and seizures. *Anticancer Drugs* 2003; 14: 443–6.
- Verstappen CC et al. Neurotoxic complications of chemotherapy in patients with cancer: clinical signs and optimal management. *Drugs* 2003; 63: 1549–63.
- Wilson RH et al. Acute oxaliplatin-induced peripheral nerve hyperexcitability. *J Clin Oncol*. 2002; 20: 1767–74.
- Ziske CG et al. Acute transient encephalopathy after paclitaxel infusion: report of three cases. *Ann Oncol* 2002; 13: 629–31.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Uwe Schlegel
Neurologische Universitätsklinik
Knappschaftskrankenhaus
In der Schornau 23–25
44892 Bochum
E-Mail: uwe.schlegel@kk-bochum.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) zum Behandlungsmanagement. www.onkosupport.de

Termine zum Thema Supportivtherapie

30.06.–02.07.05 in Genf, Schweiz
MASCC/ISOO
17th International Symposium
www.mascc.org

29.09.–01.10.05 in Genf, Schweiz
6th Meeting of SIOG
www.cancerworld.org

30.10.–03.11.05 in Paris, Frankreich
ECCO 13 – The European Cancer Conference (ESTRO 24)
www.fecsb.org