

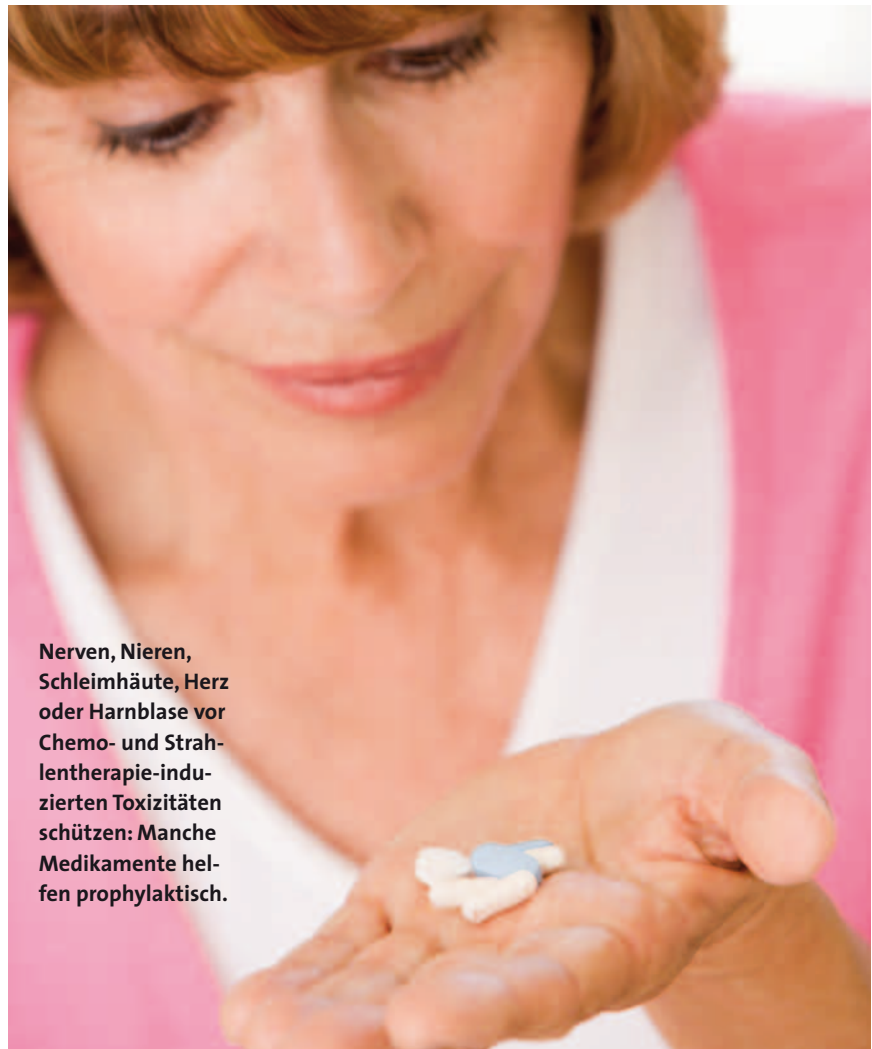
## Organprotektion in der Tumorthherapie

# Mit Medikamenten vor unerwünschten Wirkungen schützen

KARIN OECHSLE UND CARSTEN BOKEMEYER

Noch immer sind die medikamentösen Möglichkeiten zur Reduktion unerwünschter Wirkungen von Chemo- und Strahlentherapie begrenzt. Immerhin ist eine geringe Anzahl an Wirkstoffen verfügbar, um Patienten die Behandlung zu erleichtern, ihnen langfristige gesundheitliche Folgen zu ersparen und eine sinnvolle Dosierung der Krebsmedikation zu ermöglichen.

**E**ine Vielzahl der in der Onkologie eingesetzten Zytostatika bergen das Risiko akuter oder langfristiger Organschädigungen. Akute Chemotherapie-induzierte Toxizitäten, wie zum Beispiel die Mukositis oder die Ifosfamid-induzierte hämorrhagische Zystitis, sind zum einen belastend für die Patienten und führen zum anderen ggf. zu Therapieverzögerungen oder Dosisreduktionen und damit möglicherweise zu einer reduzierten Effektivität der Therapie. Chronisch fortschreitende Toxizitäten, wie zum Beispiel die Anthrazyklin-induzierte Kardiotoxizität, können auch noch Jahre nach erfolgreicher onkologischer Therapie zu schwerwiegenden Folgeerkrankungen führen. Seit Jahrzehnten wird daher neben einer Vielzahl an nicht-medikamentösen supportiven Maßnahmen auch versucht, durch den prophylaktischen Einsatz protektiver Medikamente diese Nebenwirkungen zu reduzieren.



**Nerven, Nieren, Schleimhäute, Herz oder Harnblase vor Chemo- und Strahlentherapie-induzierten Toxizitäten schützen: Manche Medikamente helfen prophylaktisch.**

### Neurotoxizität

Onkologische Therapien können in vier verschiedenen neurologischen Systemen Nebenwirkungen hervorrufen:

- im Zentralnervensystem,
  - im peripheren Nervensystem mit vorübergehenden oder dauerhaften Kribbelparästhesien oder Sensibilitätsstörungen der Hände und Füße,
  - im Bereich der Sinnesorgane, wie zum Beispiel die Cisplatin-induzierte Hörminderung,
  - oder im vegetativen Nervensystem, wie die Vincaalkaloid-induzierte gastrointestinale Motilitätsstörung.
- Zur letzteren Form liegen bisher kaum klinische Studien zum Einsatz protektiver Substanzen vor.

© Monkeybusiness Images / panthermedia.net

### Toxische Effekte auf das periphere Nervensystem

Peripher nervöse Toxizitäten treten bei der Behandlung mit Platinderivaten, Vincaalkaloiden, Taxanen und modernen zielgerichteten Substanzen, wie z. B. bei Bortezomib und Thalidomid, auf. Das phosphorylierte Cystein **Amifostin** wurde zur Neuroprotektion in klinischen Studien bei verschiedenen Zytostatika- oder Radiotherapien u.a. bei Ovarial-, Bronchial- und Kopf-Hals-Tumoren randomisiert untersucht. Obwohl in einzelnen Studien ein gewisser neuroprotektiver Effekt für Amifostin gezeigt werden konnte [Albers J et al. Cochrane Database Syst Rev 2007; CD005228], wird der klinische Einsatz von Amifostin in den aktuellen Leitlinien der ASCO (American Society of Clinical Oncology) von 2008 aufgrund der als unzureichend erachteten Datenlage zur Neuroprotektion nicht empfohlen [Hensley ML et al. J Clin Oncol 2009; 27: 127–45]. Amifostin ist zur Neuroprotektion in Europa nicht zugelassen.

Für **Vitamin E** konnte in einer 2010 publizierten randomisierten Studie ein neuroprotektiver Effekt bei Cisplatin-basierter Chemotherapie gezeigt werden. Unter Gabe von 200 mg Vitamin E/Tag war die Rate an Cisplatin-induzierter Neuropathie mit 5,9% deutlich geringer als im Placebo-Arm mit 41,7% [Pace A et al. Neurology 2010; 74: 762–6], sodass der protektive Einsatz von Vitamin E bei Patienten mit Cisplatin-basierter Chemotherapie erwogen werden kann.

Die generelle Anwendung antioxidativer Substanzen zur Neuroprotektion wird jedoch nicht empfohlen, da sich zum Beispiel in einer randomisierten Studie zum Einsatz von Vitamin C, Vitamin E und Selen zur Prävention der Platin-induzierten Neurotoxizität keine relevanten neuroprotektiven Effekte zeigen ließen [Weijil NI et al. Eur J Cancer 2004; 40: 1713–23].

Auch **Gluthation und Acetyl-L-Carnitin** konnten in kleineren klinischen Studien einen gewissen neuroprotektiven Effekt bei Cisplatin-basierter Chemotherapie erreichen. Große randomisierte Studien, die diesen Effekt bestätigen können, stehen aber weiter aus. Darüber hinaus scheint Gluthation möglicherweise auch die Wirksamkeit von Cisplatin zu reduzieren.

Bei der Oxaliplatin-basierten Neurotoxizität kann die akute kälteassoziierte Form von der kumulativen chronischen Form unterschieden werden. Aufgrund der zentralen Genese der Frühform wurde der protektive Einsatz von **Antikonvulsiva**, wie Carbamazepin oder Gabapentin, in kleineren klinischen Studien untersucht, der definitive Nachweis ihrer neuroprotektiven Wirkung unter Oxaliplatin- oder Taxan-haltigen Chemotherapien müssen aber folgen.

In einer bisher nicht voll publizierten, randomisierten Studie konnte im placebokontrollierten Vergleich ein signifikanter protektiver Effekt für das Antidepressivum **Venlafaxin** hinsichtlich der akuten Form der Oxaliplatin-induzierten Neurotoxizität gezeigt werden. Die Bestätigung dieses Effekts in weiteren Studien steht aber ebenfalls noch aus [Durand JP et al. J Clin Oncol 2009; 27: 153 (9533)].

Seit Jahren viel diskutiert wird der Nutzen von **Magnesium und Kalzium** zur Prävention der peripheren Neurotoxizität von Oxaliplatin. Während eine retrospektive Studie einen signifikanten neuroprotektiven Effekt durch die Infusion von 1 g Magnesiumsulfat und Kalziumgluconat zur Oxaliplatin-basierten Chemotherapie zeigen konnte [Gamelin L et al. Clin Cancer Res 2004; 10: 4055–61], fanden sich in der Interimsanalyse der randomisierten Phase-III-Studie CONCEPT signifikant geringere Ansprechraten auf die Oxaliplatin-basierte Therapie, sodass diese und eine zweite randomisierte Studie vorzeitig abgebrochen wurden [Hochster HS et al. J Clin Oncol 2007; 25: 4028–9]. Seither wurden verschiedene kleinere Studien oder pharmakologische Analysen teils mit positiven Ergebnissen für den Einsatz von Magnesium und Kalzium publiziert, dennoch können Magnesium und Kalzium zur Prophylaxe der Oxaliplatin-induzierten Neurotoxizität derzeit nicht grundsätzlich empfohlen werden.

### Toxische Effekte auf das zentrale Nervensystem

Zentral nervöse Toxizitäten treten vor allem bei Ifosfamid, Cytarabin oder hoch dosiertem Methotrexat auf und manifestieren sich in Kopfschmerzen, Verwirrheitszuständen oder Bewusstseinsstörungen

gen bis hin zum Koma. Die Ifosfamid-induzierte Enzephalopathie tritt bei etwa 10–15% der mit Ifosfamid behandelten Patienten auf und bildet sich in der Regel innerhalb von 48–72 Stunden zurück. Seit Jahren steht mit **Methylenblau** eine prophylaktisch oder therapeutisch einsetzbare Substanz zur Verfügung. Es wird empfohlen Methylenblau mit 50 mg/Tag 3–4-mal täglich prophylaktisch oder 3–6-mal täglich therapeutisch zu applizieren, wobei sich der prophylaktische Einsatz in der klinischen Routine nicht etabliert hat [Park IS et al. Int J Gynecol Cancer 2005; 15: 807–10].

Methotrexat-induzierte zentral nervöse Toxizitäten können sich akut in Kopfschmerzen und Desorientierung, subakut in fokal-neurologischen Ausfällen und langfristig in höhergradigen kognitiven Einschränkungen äußern. Bei schwerer subakuter Symptomatik, wie Paresen, kann der Einsatz von **Dextromethorphan**, Ergebnissen einer kleinen klinischen Studie zufolge, innerhalb weniger Stunden zur Rückbildung der Symptomatik führen [Drachtman RA et al. Pediatr Hematol Oncol 2002; 19: 319–27]. Randomisierte Studie liegen hierzu aber bisher ebenso wenig vor, wie zu protektiv einsetzbaren Substanzen.

### Nephrotoxizität

Cisplatin, hochdosiertes Methotrexat und Ifosfamid sind die Zytostatika mit dem höchsten Risiko einer schwerwiegenden Nierentoxizität bis hin zum Dialyse-pflichtigen Nierenversagen. Zum Schutz vor Cisplatin-bedingter Nephrotoxizität bei Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren (außer Keimzelltumoren) ist **Amifostin** seit Jahren in Europa zugelassen. In randomisierten Phase-III-Studien konnte gezeigt werden, dass der Abfall der Kreatinin-Clearance unter hochdosiertem Cisplatin unter Amifostin-Protektion nur etwa 10% betrug, während der Abfall in den Kontrollarmen bei etwa 30–40% lag [Kemp G et al. J Clin Oncol 1996; 14: 2101–12]. Amifostin wird mit 910 mg/m<sup>2</sup> über 15 min intravenös 30 min vor der Chemotherapie appliziert. Eine Dosisreduktion auf 740 mg/m<sup>2</sup> scheint Studien zufolge möglich. Zu beachten sind jedoch die in relevantem Ausmaß auftretende Amifostin-induzierte Hypotension und Übel-

keit, sodass eine antiemetische Prophylaxe, Kreislaufüberwachung und intravenöse Flüssigkeitszufuhr erforderlich sind. Da aber nur drei randomisierte Studien bei gynäkologischen Tumoren den nephroprotektiven Effekt von Amifostin zeigen konnten, wird auch unter Berücksichtigung des Toxizitätsprofils der generelle Einsatz von Amifostin bei Cisplatin-basierter Chemotherapie nicht empfohlen, kann aber nach den aktuellen Leitlinien bei Cisplatin-Dosierung > 100 mg/m<sup>2</sup> erwogen werden [Hensley ML et al. J Clin Oncol 2009; 27: 127–45].

### Urotheltoxizität

Die Prophylaxe der durch die Oxazaphosphorine Ifosfamid und Cyclophosphamid induzierten hämorrhagischen Zystitis mit **Mesna (2-Mercaptoethansulfonat-Natrium)** ist seit Jahrzehnten ein Standardvorgehen in der onkologischen Praxis [Katz A et al. J Cancer Res Clin Oncol 1995; 121: 128–131]. Neue Substanzen mit zumindest vergleichbarer Effektivität im klinischen Einsatz konnten bisher nicht gefunden werden.

Weiterhin gelten die in Tab. 1 dargestellten Dosierungsempfehlungen für Mesna.

### Schleimhauttoxizität

**Palifermin** ist ein humaner Keratinozyten-Wachstumsfaktor, der zur Prophylaxe von therapiebedingten Schleimhauttoxizitäten bei verschiedenen Tumor-entitäten und Chemotherapie-Regimes untersucht wurde. In einer großen doppelblinden Studie an 212 Patienten mit hämatologischer Grunderkrankung, die für eine autologe Blutstammzelltransplantation geplant waren, wurde randomisiert im Therapie-Arm vor der fraktionierten Ganzkörperbestrahlung plus Hochdosischemotherapie und nach der autologen Retransfusion Palifermin jeweils über drei Tage intravenös appliziert. Hierdurch zeigte sich eine signifikant reduzierte Rate an Schleimhauttoxizitäten Grad III/IV durch die Addition von Palifermin von 63 versus 98 % im Placebo-Arm ohne Einfluss auf die Effektivität der Therapie [Speilberger R et al. N Engl J Med 2004; 351: 2590–8]. Daher wird die Schleimhautprotektion mit Palifermin bei Patienten mit hämatologischer Erkrankung in der insgesamt seltenen

## Mesna-Dosierungen bei Oxazaphosphorintherapie (Ox)

Tab. 1

Oxazaphosphorin-Dosis	Mesna-Dosis
Ifosfamid < 3 g/m <sup>2</sup> /Tag bzw. Cyclophosphamid < 60 mg/kg KG	Jeweils 20% der Ox-Dosis zur Stunde 0, +4, +8 als Bolus oder 40% der Ox-Dosis i. v. zur Stunde 0 und jeweils 40% der Ox-Dosis oral zur Stunde +2 und +6
Cyclophosphamid > 60 mg/kg KG	Jeweils 50% der Ox-Dosis zur Stunde 0, +3, +6, +9 als Bolus i. v. und 100% der Ox-Dosis als Dauerinfusion über 24 h
Ifosfamid 3–5 g/m <sup>2</sup> /24 h	20% der Ox-Dosis als Bolus zur Stunde 0 und 50% der Ox-Dosis ab Stunde 0 bis 12 h nach Ifosfamid kontinuierlich i. v.
Ifosfamid > 5 g/m <sup>2</sup> /24 h	20% der Ox-Dosis als Bolus zur Stunde 0 und 100–120% der Ox-Dosis ab Stunde 0 bis 12 h nach Ifosfamid kontinuierlich i. v.

Indikation mit geplanter autologer Stammzelltransplantation inklusive Ganzkörperbestrahlung empfohlen. Während den aktuellen Leitlinien zufolge auch bei geplanter allogener Stammzelltransplantation eine Schleimhautprotektion mit Palifermin erwogen werden kann, wird bei Patienten mit anderen malignen Erkrankungen und ohne geplante Transplantation der Einsatz von Palifermin aufgrund der fehlenden Daten aus randomisierten Studien nicht generell empfohlen [Hensley ML et al. Neurology 2010; 74: 762–6]. Entsprechend der aktuellen Leitlinien der ESMO (European Society for Medical Oncology) ist die Palifermin-Gabe jedoch auch bei Patienten mit 5-Fluorouracil-basierter Chemotherapie möglich [Peterson DE et al. Ann Oncol 2010; 21 Suppl 5: v261–5]. Denn in einer randomisierten Phase-II-Studie an Patienten mit kolorektalen Karzinomen unter 5-Fluorouracil-haltiger Therapie konnte eine signifikante Reduktion der Schleimhauttoxizitätsrate gezeigt werden [Rosen LS et al. J Clin Oncol 2006; 24: 5194–200].

Palifermin ist seit Oktober 2005 in Deutschland zugelassen und wird mit 60 µg/kg täglich über drei Tage vor einer myeloablativen Radiochemotherapie und nach der Stammzelltransfusion intravenös verabreicht. Während die Zulassungsindikation zunächst auch hämatologische Patienten mit myeloablativen Chemotherapien beinhaltete, wurde die Zulassung im April 2010 auf Patienten mit myeloablativer Radiochemotherapie, die häufig schwere Mukosiden hervor-

rufen und den Einsatz von autologen hämatopoetischen Stammzellen erfordern, beschränkt. Grundlage hierfür war eine bisher nicht publizierte, randomisierte Studie an 281 Myelom-Patienten, die zur alleinigen Chemotherapie mit hoch dosiertem Mephalan randomisiert additiv Palifermin erhielten. In dieser Studie lag die Stomatitis-Rate mit 68,7 % im Palifermin-Arm sogar höher als mit 57,9 % im Placebo-Arm und es traten im Palifermin-Arm vermehrt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf. Außerdem wurden 2010 in einem „Rote Hand“-Brief die Applikationsempfehlungen modifiziert: Der Mindestabstand von der Palifermin-Gabe zur Chemotherapie bzw. von der Stammzelltransfusion bis zur Palifermin-Gabe sollte mehr als die primär empfohlenen vier Tage betragen.

### Kardiotoxizität

Kardiovaskuläre Nebenwirkungen sind bei einer Vielzahl verschiedener Zytostatika und zunehmend auch bei neuen, zielgerichteten onkologischen Therapien bekannt. Die häufigste Form, die Anthrazyklin-induzierte Kardiomyopathie tritt mit höhergradigen kardialen Funktionseinschränkungen mit einer kumulativen Inzidenz von etwa 8% auf und kann auch über Jahre nach Ende der Chemotherapie weiter voran schreiten.

In Deutschland ist mit **Dexrazoxan** nur eine kardioprotektive Substanz in der Onkologie zugelassen. Das Medikament ist indiziert zur Vorbeugung von chronischer kumulativer Kardiotoxizität, die

durch die Verwendung von Doxorubicin oder Epirubicin bei Patienten mit fortgeschrittener und/oder metastasierter Krebserkrankung nach vorheriger Anthrazyklin-haltiger Behandlung auftreten könnte. Dexrazoxan wird im Verhältnis 20:1 zur Doxorubicin- bzw. 10:1 zur Epirubicin-Dosis als Kurzinfusion 15–30 min vor Anthrazyklin-Gabe appliziert.

Zur Zulassung führte eine Studie an Mammakarzinom-Patientinnen, die mit einer kumulativen Doxorubicin-Dosis von 250 mg/qm vorbehandelt waren und eine erneute Anthrazyklin-Therapie randomisiert mit oder ohne zusätzliches Dexrazoxan erhielten. Die Addition von Dexrazoxan führte zu einer signifikanten Reduktion der Rate an klinisch relevanter Kardiotoxizität von 13 vs. 39 % im Kontroll-Arm und blieb ohne Einfluss auf die Effektivität der Chemotherapie [Marty M et al. *Ann Oncol* 2006; 17: 614–22].

Die Leitlinien der ASCO empfehlen den Einsatz von Dexrazoxan nur bei Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom, wenn bei diesen eine kumulative Anthrazyklin-Dosis von > 300 mg/m<sup>2</sup> überschritten worden ist und sie von einer Therapiefortsetzung profitieren. Zusätzlich ist die Anwendung von Dexrazoxan basierend auf einer entsprechenden individuellen Risikoabschätzung nach Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie in der adjuvanten Situation und bei der Indikation zur erneuten Anthrazyklin-Therapie im Rezidiv möglich. Obwohl die vorliegenden klinischen Daten vorwiegend an Mammakarzinom-Patientinnen erhoben wurden, kann entsprechend der ASCO-Leitlinien, der Einsatz von Dexrazoxan auch bei Patienten mit anderen malignen Erkrankungen ab Überschreiten der kumulativen Anthrazyklin-Schwellendosis erwogen werden [Hensley ML et al. *J Clin Oncol* 2009; 27: 127–45].

### Protektiva bei anderen Therapie-induzierten Nebenwirkungen

**Amifostin** ist neben der Protektion der Cisplatin-induzierten Nephrotoxizität auch zugelassen zur Reduktion neutrophiler Infektionen bei Kombinationstherapie aus Cisplatin und Cyclophosphamid bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom [Kemp G et al. *J*

*clin Oncol* 1996; 14: 2101–12] und zum Schutz vor akuter und chronischer Xerostomie bei fraktionierter Radiotherapie bei Kopf-Hals-Tumoren [Wasserman TH et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 985–90]. Obwohl einzelne Studien einen dauerhaften protektiven Effekt auf die Xerostomie-Rate bei radiochemotherapierten Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren zeigen konnte, konnte dieser Effekt nicht in allen Studien bestätigt werden, sodass in den aktuellen Leitlinien der Routineeinsatz von Amifostin zur Prophylaxe der Xerostomie bei platinbasierter Radiochemotherapie nicht empfohlen wird [Hensley ML et al. *J Clin Oncol* 2009; 27: 127–45].

Unzureichend ist die Datenlage außerdem zum Einsatz von Amifostin zur Prävention von Strahlentherapie-induzierter Mukositis bei Kopf-Hals-Tumoren oder der Radiochemotherapie-induzierten Mukositis bei Lungenkarzinomen.

Der Einsatz von Amifostin zur Reduktion der höhergradigen Chemotherapie-induzierten Neutropenie kann prinzipiell in der oben dargestellten Indikation erwogen werden. Die ASCO empfiehlt jedoch, alternative Maßnahmen wie die Gabe von GCS-F oder Dosismodifikationen zu bevorzugen [Hensley ML et al. *J Clin Oncol* 2009; 27: 127–45].

Zur Protektion des durch Fluoropyrimidine, insbesondere durch Capecitabin, hervorgerufene und für die Patienten sehr belastende Hand-Fuß-Syndrom wurde in den letzten Jahren häufig **Pyridoxin** eingesetzt, nachdem die Daten einzelner kleinerer Studien einen möglichen protektiven Effekt angedeutet hatten. In diesem Jahr wurde nun eine randomisierte placebokontrollierte Studie publiziert, in der belegt werden konnte, dass Pyridoxin nicht zur Prävention des Capecitabin-induzierten Hand-Fuß-Syndroms geeignet ist: Die Rate an Hand-Fuß-Syndromen Grad >II unter Capecitabin-Therapie betrug 30,6 % im Pyridoxin-Arm und 31,7 % im Placebo-Arm [Kang YK et al. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3824–9].

### Zusammenfassung

Seit vielen Jahren wird versucht, protektive Substanzen zur Reduktion von Chemo- und Strahlentherapie-bedingten Nebenwirkungen zu evaluieren, um die Therapien für die Patienten verträglicher

zu machen, eine zeit- und dosisgerechte Applikation zu ermöglichen und langfristige Toxizitäten zu verringern. Dennoch ist die Zahl der protektiven Medikamente, deren Einsatz im klinischen onkologischen Alltag empfohlen werden kann, weiter gering und die Datenlage zu den verschiedenen Medikamenten häufig nicht ausreichend valide. Neben den wenigen langjährig eingesetzten Substanzen haben in den letzten Jahren lediglich Palifermin zur Mukositisprophylaxe bei hämatologischen Patienten mit myeloablativer Radio-Chemotherapie und Dexrazoxan zur Kardioprotektion bei Fortführung einer Anthrazyklin-basierten Chemotherapie über die kumulative Schwellendosis hinaus einen festen klinischen Stellenwert erlangen können. Daher bleibt der Einsatz von nicht-medikamentösen supportiven Maßnahmen meist von entscheidender Bedeutung in der Prophylaxe von Nebenwirkungen bei onkologischen Therapien.

### Literatur online unter [www.im-focus-onkologie.de](http://www.im-focus-onkologie.de)

#### Autoren:

Dr. med. Karin Oechsle, Hamburg  
Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer, Hamburg

#### Korrespondenzadresse:

Dr. med. Karin Oechsle  
Klinik und Poliklinik für Onkologie, Hämatologie, KMT mit Sektion Pneumologie  
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf  
Hubertus Wald Tumorzentrum  
Universitäres Cancer Center Hamburg  
Martinistr. 52  
20246 Hamburg  
E-Mail: k.oechsle@uke.uni-hamburg.de

Für die Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin der Deutschen Krebsgesellschaft (ASORS)  
ASORS im Internet: [www.asors.de](http://www.asors.de)

## Literatur:

1. Albers J, Chaudhry V, Cavaletti G, Donehower R. Interventions for preventing neuropathy caused by cisplatin and related compounds. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD005228.
2. Hensley ML, Hagerty KL, Kewalramani T, Green DM, Meropol NJ, Wasserman TH, Cohen GI, Emami B, Gradishar WJ, Mitchell RB, Thigpen JT, Trotti A 3rd, von Hoff D, Schuchter LM. American Society of Clinical Oncology 2008 clinical practice guideline update: use of chemotherapy and radiation therapy protectants. *J Clin Oncol* 2009; 27: 127-45.
3. Pace A, Giannarelli D, Galìè E, Savarese A, Carpano S, Della Giulia M, Pozzi A, Silvani A, Gaviani P, Scaioli V, Jandolo B, Bove L, Cognetti F. Vitamin E neuroprotection for cisplatin neuropathy: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 2010; 74: 762-6.
4. Weijl NI, Elsendoorn TJ, Lentjes EG, Hopman GD, Wipkink-Bakker A, Zwiderman AH, Cleton FJ, Osanto S. Supplementation with antioxidant micronutrients and chemotherapy-induced toxicity in cancer patients treated with cisplatin-based chemotherapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Cancer* 2004; 40: 1713-23.
5. Durand JP, Deplanque G, Gorent J, Montheil V, Raymond E, Scotte F, Mitry E, Goldwasser F. Efficacy of venlafaxine for the prevention and relief of acute neurotoxicity of oxaliplatin: Results of EFOF, a randomized, double-blinded, placebo-controlled prospective study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 155 (9533)
6. Gamelin L, Boisdrion-Celle M, Delva R, Guérin-Meyer V, Ifrah N, Morel A, Gamelin E. Prevention of oxaliplatin-related neurotoxicity by calcium and magnesium infusions: a retrospective study of 161 patients receiving oxaliplatin combined with 5-Fluorouracil and leucovorin for advanced colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 4055-61.
7. Hochster HS, Grothey A, Childs BH. Use of calcium and magnesium salts to reduce oxaliplatin-related neurotoxicity. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4028-9.
8. Park IS, Lee HJ, Lee YS, Hwang JS, Lee MS. Ifosfamide-induced encephalopathy with or without using methylene blue. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15: 807-10.
9. Drachtman RA, Cole PD, Golden CB, James SJ, Melnyk S, Aisner J, Kamen BA. Dextromethorphan is effective in the treatment of subacute methotrexate neurotoxicity. *Pediatr Hematol Oncol* 2002; 19: 319-27.
10. Kemp G, Rose P, Lurain J, Berman M, Manatta A, Roulliet B, Hamesely H, Belpomme D, Glick J. Amifostine pretreatment for protection against cyclophosphamide-induced and cisplatin-induced toxicities: results of a randomized control trial in patients with advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2101-12.
11. Katz A, Epelmann S, Anelli A, Gorender EF, Cruz SM, Oliveira RM, Marques LA. A prospective randomized evaluation of three schedules of mesna administration in patients receiving an ifosfamide-containing chemotherapy regimen: sustained efficiency and simplified administration. *J Cancer Res Clin Oncol* 1995; 121: 128-131.
12. Spielberger R, Stiff P, Bensinger W, Gentile T, Weisdorf D, Kewalramani T, Shea T, Yanovich S, Hansen K, Noga S, McCarty J, LeMaistre CF, Sung EC, Blazar BR, Elhardt D, Chen MG, Emmanouilides C. Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic cancers. *N Engl J Med* 2004; 351: 2590-8.
13. Peterson DE, Bensadoun RJ, Roila F; ESMO Guidelines Working Group. Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2010; 21 Suppl 5: v261-5.
14. Rosen LS, Abdi E, Davis ID, Gutheil J, Schnell FM, Zalberg J, Cesano A, Gayko U, Chen MG, Clarke S. Palifermin reduces the incidence of oral mucositis in patients with metastatic colorectal cancer treated with fluorouracil-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5194-200.
15. Marty M, Espiè M, Llombart A, Monnier A, Rapoport BL, Stahalova V; Dexrazoxane Study Group. Multicenter randomized phase III study of the cardioprotective effect of dexrazoxane (Cardioxane) in advanced/metastatic breast cancer patients treated with anthracycline-based chemotherapy. *Ann Oncol* 2006; 17: 614-22.
16. Wasserman TH, Brizel DM, Henke M, Monnier A, Eschwege F, Sauer R, Strnad V. Influence of intravenous amifostine on xerostomia, tumor control, and survival after radiotherapy for head-and-neck cancer: 2-year follow-up of a prospective, randomized, phase III trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 985-90.
17. Kang YK, Lee SS, Yoon DH, Lee SY, Chun YJ, Kim MS, Ryu MH, Chang HM, Lee JL, Kim TW. Pyridoxine is not effective to prevent hand-foot syndrome associated with capecitabine therapy: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3824-9.