

 SpringerWienNewYork

Alain Zeimet
Annemarie Frank
Petra Wiesbauer
Sina Schwarzl

Systemische Malignomtherapie
in der Gynäkologischen Onkologie

Ein Leitfaden für Ärzte und Pflegepersonen

SpringerWienNewYork

Univ.-Prof. Dr. Alain Zeimet
DGuKS Annemarie Frank
Dr. Petra Wiesbauer
DGuKS Sina Schwarzl

Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck,
Österreich

Das Werk ist urheberrechtlich geschützt.

Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdruckes, der Entnahme von Abbildungen, der Funksendung, der Wiedergabe auf photomechanischem oder ähnlichem Wege und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten.

© 2007 Springer-Verlag/Wien

Printed in Germany

SpringerWienNewYork ist ein Unternehmen von Springer Science + Business Media
springer.at

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Buch berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Produkthaftung: Sämtliche Angaben in diesem Fachbuch/wissenschaftlichen Werk erfolgen trotz sorgfältiger Bearbeitung und Kontrolle ohne Gewähr. Insbesondere Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden. Eine Haftung des Autors oder des Verlages aus dem Inhalt dieses Werkes ist ausgeschlossen.

Druck: Strauss GmbH, 69509 Mörlenbach, Deutschland

Gedruckt auf säurefreiem, chlorfrei gebleichtem Papier – TCF

SPIN: 11607892

Umschlagbild: Getty Images / Hospital Drip / Color Day Production

Mit 3 Abbildungen

Bibliografische Informationen der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

ISBN 10 3-211-33617-6 SpringerWienNewYork

ISBN 13 978-3-211-33617-5 SpringerWienNewYork

Geleitwort

Die gynäkologische Onkologie hat in den letzten Jahren rasche Veränderungen und einen grundlegenden Wandel erlebt. Während früher nur einzelne Zytostatika zur Verfügung standen, sind heute eine Vielzahl von antitumoral wirksamen Präparaten im Einsatz. Dadurch konnten die Indikationen beträchtlich erweitert werden. Mehrere Behandlungslinien sind für das Ovarialkarzinom und die Mehrheit der gynäkologischen Tumore zum Standard geworden. Dies ermöglicht es, immer wieder Remissionen zu induzieren und damit nicht nur die Lebenszeit der Patientinnen zu verbessern, sondern, durch die Palliation, auch mehr Leben in die Zeit zu bringen. Die Empfindlichkeit der Tumoren für die Strahlentherapie kann durch eine Kombinationsbehandlung mit Zytostatika gesteigert werden. Dieser wichtige Aspekt wird erst seit wenigen Jahren routinemäßig beim Zervixkarzinom ausgenutzt. In jüngster Zeit wurde der intraperitonealen Chemotherapie des Ovarialkarzinoms große Aufmerksamkeit geschenkt.

All diese Errungenschaften haben eines gemeinsam: sie verbessern zwar die Heilungsraten, stellen aber höhere Ansprüche an die Patientinnen und an das Behandlungsteam. Oftmals finden sich in den Originalpublikationen nur unzureichende Hilfestellungen für die Durchführung der verschiedenen systemischen Therapien.

Sie halten nun ein Buch in den Händen, das die Lücke zwischen Theorie und praktischer Anwendung schließt. Das erfahrene Pflege- und Ärzteteam der Onkologischen Station der Universitätsklinik für Frauenheilkunde Innsbruck stellt Ihnen hier Tricks und Tipps zur Verfügung, die die sichere Verabreichung nebenwirkungsreicher Zytostatika und anderer Medikamente nach komplizierten Schemata ermöglicht. Die vorliegende Sammlung wurde in vielen Jahren zusammengestellt, alle Vorgangsweisen sind in der täglichen Praxis erprobt. Damit gehört dieses Buch nicht in die Bibliothek, sondern auf die Station und an das Krankenbett. Es ist ein wertvoller Begleiter für gynäkologische Onkologen und für das onkologische Pflegepersonal.

Univ.-Prof. Dr. Christian Marth
Vorstand der Univ.-Frauenklinik Innsbruck

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	XIV
Zytostatika	1
1. Definitionen	1
2. Durchführung einer Chemotherapie	1
3. Umgang mit Zytostatika	2
Einige Definitionen zu onkologischen Therapien	4
Voraussetzungen zur Verabreichung einer Chemotherapie	6
1. Generelle Voraussetzungen	6
2. Zytostatika-abhängige Voraussetzungen	6
3. Höheres Alter und Chemotherapie	7
Aufklärung vor Chemotherapie	10
1. Allgemeines	10
2. Aufklärung zur Chemotherapie im Speziellen	10
Port-Systeme	18
Definition	18
1. Allgemeines	18
2. Schwachstellen und Risiken	18
3. Praktisches Arbeiten mit venösem Port	20
4. Probleme beim „Handling“	22
5. Frühkomplikationen bei Port-Implantation	24
6. Spätkomplikationen	24
7. Port-Sepsis	24
8. Unterschiedliche Port-Systeme	25
9. Tipps und Tricks der GYN 3	25
Paravasate	27
Definition	27
1. Häufigkeit	27
2. Schädigungstyp	27
3. Nekrosepotential einzelner Zytostatika	28
4. Differentialdiagnose von Paravasaten	29
5. Prädisponierende Faktoren	30
6. Allgemeine Massnahmen	32
7. Spezielle Maßnahmen	33
8. Häufige Zytostatika in der Gynäkologie	37

9. Checkliste	37
10. Paravasate-Set	39
11. Nachsorge	39
12. Chirurgische Intervention	40
13. Tipps und Tricks der GYN 3	40
Antiemese	42
1. Allgemeines	42
2. Risikofaktoren für Übelkeit und Erbrechen bei Chemotherapie ..	42
3. Formen der Emesis	43
4. Differentialdiagnose der chemoinduzierten Emesis	43
5. Pathophysiologie	45
6. Emetogenes Potential verschiedener Monosubstanzen	45
7. Wirksamkeit von antiemetischen Substanzen	46
8. Antiemetische Therapie	47
9. Guidelines	48
10. Antiemetische Substanzen	50
11. Tipps und Tricks der GYN 3	53
Allergische Reaktionen	55
1. Allgemeines	55
2. Typische klinische Zeichen	55
3. Therapie – „Sofortmaßnahmen“	55
4. Sonderform der Hypersensitivität	55
5. Allergie vom Typ I bei verschiedenen Substanzen	58
Standard Operating Procedures zur Verabreichung der einzelnen Chemotherapie-Schemata	65
Berechnung der Körperoberfläche (nach Mosteller)	66
Berechnung der Creatinin-Clearance (GFR)	66
Berechnung der Carboplatin Dosis	67
AC – Doxorubicin / Cyclophosphamid	68
BEP-Schema – Bleomycin / Vindesinsulfat / Cisplatin	69
CAP – Cyclophosphamid / Doxorubicin / Cisplatin	73
Carboplatin	77
Carboplatin / Gemcitabine	78
CAV – Cyclophosphamid / Adriamycin / Vincristin	80
Cisplatin	82
Cisplatin / 5-Fluorouracil über 4 Tage	85
Cisplatin / 5-FU/Folinsäure über 2 Tage	88
Cisplatin / Cyclophosphamid	91
Cisplatin / Topotecan	94
Cisplatin weekly	96
CMF – Cyclophosphamid / Methotrexat / 5-Fluorouracil	98

Docetaxel	100
Docetaxel weekly	101
Docetaxel / Carboplatin	103
Doxorubicin	105
Pegyliertes liposomales Doxorubicin	106
Pegyliertes liposomales Doxorubicin / Gemcitabine	108
Pegyliertes liposomales Doxorubicin / Ifosfamid	110
Nicht pegyliertes liposomales Doxorubicin	114
Nicht pegyliertes liposomales Doxorubicin / Docetaxel	115
EC – Epidoxorubicin / Cyclophosphamid	117
EMACO Etoposid / Methotrexat / Actinomycin D / Dactinomycin / Cyclophosphamid / Vincristin	118
Epidoxorubicin / Docetaxel	121
Epidoxorubicin / Paclitaxel	123
Etoposid	125
FEC 5-Fluorouracil / Epidoxorubicin / Cyclophosphamid	126
FNC 5-FU / Mitoxantron / Cyclophosphamid	128
Gemcitabine	130
Gemcitabine / Docetaxel	131
Gemcitabine / Treosulfan	133
Hartlapp-Schema – Ifosfamid / Doxorubicin	134
NC – Mitoxantron / Cyclophosphamid	138
Oxaliplatin	139
Oxaliplatin / 5-FU / Folinsäure	140
Oxaliplatin / Gemcitabine	142
Oxaliplatin / Paclitaxel	144
PA – Cisplatin / Doxorubicin	146
Paclitaxel	148
Paclitaxel weekly	149
Paclitaxel / Carboplatin	151
Paclitaxel / Ifosfamid	153
PE – Cisplatin / Etoposid	157
PEB – Cisplatin / Etoposid / Bleomycin	159
Streptozotocin	161
TEC – Paclitaxel / Epirubicin / Carboplatin	162
Topotecan	164
Topotecan weekly	165
Vinorelbin	166
VNC – Vincristin / Mitoxantron / Cyclophosphamid	167
Febrile Neutropenie	169
1. Definition	169
2. Ursachen	169
3. Allgemeines	169
4. Typisches Erregerspektrum der Infektionen bei Granulozytopenie	170
5. Risikofaktoren für Infektionen bei Chemotherapie	170

6. Status Febrilis in der Neutropenie	171
7. Diagnostik	172
8. Differentialdiagnose	173
9. Häufigste Infektionsmanifestationen	173
10. Therapie	174
11. Therapiedauer	177
12. Allgemeine Maßnahmen bei Neutropenie	177
 Allgemeine Tipps und Tricks bei Verabreichung von Chemotherapie ..	179
1. Lokale Nebenwirkungen	179
2. Systemische Nebenwirkungen	179
 Substanzspezifische Tipps und Tricks	186
1. Bleomycin	186
2. Carboplatin	186
3. Cisplatin	186
4. Cyclophosphamid	187
5. Daunorubicin	188
6. Docetaxel	188
7. Doxorubicin	189
8. Epirubicin	189
9. Etoposid	190
10. 5-FU	190
11. Gemcitabine	191
12. Ifosfamid	191
13. Irinotecan	192
14. MTX	193
15. Miltefosin	193
16. Oncovin	194
17. Oxaliplatin	194
18. Mitoxantron	195
19. Paclitaxel	195
20. Topotecan	195
21. Treosulfan	196
22. Pegyliertes liposomales Doxorubicin	196
23. Liposomales Doxorubicin	196
24. Capecitabine	198
 Applikation von hämatopoetischen Wachstumsfaktoren	200
Filgrastim (Neupogen®) / Pegfilgrastim (Neulasta®)	200
1. Gabe von G-CSF-Präparaten	200
2. Prophylaxe und Therapie von chemotherapie-induzierter Neutropenie	200
3. Wahl des Präparates	201
4. Therapie der Neutropenie	201

5. Nebenwirkungen	201
6. Dosierung	202
Rekombinante Erythropoietine	203
1. Allgemeines	203
2. Anwendungsgebiete	203
3. Indikation	203
4. Dosierungen	204
5. Nebenwirkungen	205
6. Kontraindikationen	205
Antihormonelle Therapien	206
1. Mammakarzinom	206
2. Endometriumkarzinom	207
3. Ovarialkarzinom	208
Aromatase-Inhibitoren	209
1. Anwendung	209
2. Pharmakodynamische Eigenschaften	209
3. Dosierungen	210
4. Gegenanzeigen	210
5. Nebenwirkungen	210
Tamoxifen	211
1. Anwendung	211
2. Wirkungsmechanismus	211
3. Dosierung, Art und Dauer der Anwendung	211
4. Gegenanzeigen	211
5. Wechselwirkungen mit anderen Mitteln	212
6. Nebenwirkungen	212
GnRH-Analoga	213
1. Anwendung	213
2. Pharmakodynamische Eigenschaften	213
3. Dosierung, Art und Dauer der Anwendung	213
4. Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen	214
5. Nebenwirkungen	214
Medroxyprogesteronacetat	215
1. Eigenschaften und Wirksamkeit	215
2. Anwendung	215
3. Dosierung	215
4. Dauer der Therapie	215
5. Gegenanzeigen	216
6. Nebenwirkungen	216

Therapie mit humanisierten monoklonalen Antikörpern	217
Trastuzumab (Herceptin®)	217
1. HER2/neu Protein	217
2. Der HER2-Status	217
3. Wirkmechanismus von Trastuzumab	217
4. Durchführung der Trastuzumabtherapie	218
5. Nebenwirkungen	218
Bevacizumab	220
1. Wirkungsmechanismus	220
2. Dosierung, Art und Dauer der Anwendung	220
3. Handhabung	220
4. Komplikationen	221
Bisphosphonate in der gynäkologischen Onkologie	222
1. Allgemeines	222
2. Indikationen	222
3. Einteilung der Bisphosphonate	223
4. Allgemeine Wirkungen	223
5. Nebenwirkungen	224
6. Kontraindikationen und wichtige Richtlinien	226
7. Dosierungen	226
Ausgewählte Kapitel der gynäkologischen Onkologie und ihrer Grenzgebiete	229
Intraperitoneale (IP) Chemotherapie in der Primärbehandlung des Ovarialkarzinoms	230
1. Grundlagen der IP Therapie	230
2. Indikation zur IP Therapie	230
3. Welche Zytostatika sollen IP verabreicht werden?	231
4. Voraussetzungen zur Verabreichung der IP Therapie	231
5. Katheter-System und dessen Implantation	231
6. IP-Schema	233
7. Verabreichungsprotokoll	234
8. Nebenwirkungen	236
Methotrexat zur Behandlung der ektopen Schwangerschaft	238
1. Voraussetzungen	238
2. Zwei Behandlungsvarianten	238
3. Tipps und Tricks	240
Systemische Therapie der Gestationalen Trophoblasttumore	241
1. Indikationen zur Chemotherapie	242
2. Prognosefaktoren	243
3. Wahl der Chemotherapie	244

4. Therapiedauer	249
5. Differentialdiagnose	249
Der Plazentabett-Tumor (PSTT)	250
Chemotherapie während der Schwangerschaft	251
Substanzspezifische Zusammenfassung	253
1. Antimetaboliten	253
2. Alkylantien	253
3. Anthrazykline	254
4. Vinca-Alkaloide	255
5. Taxane	256
6. Platine	256
Systemische Behandlung einiger wichtiger Tumorentitäten in der Schwangerschaft	258
Fertilitätserhaltung bei jungen Frauen unter Polychemotherapie	261
1. Gonadotoxische Zytostatika	261
2. Verfügbare Optionen zur Vermeidung der Infertilität	262
3. Kryokonservierung von Oozyten, Embryos oder Ovarialgewebe	263
4. Spezifische Gesichtspunkte zu verschiedenen Tumorentitäten ..	265
5. Generelle Empfehlungen	267
Weiterführende Literatur	269
Sachverzeichnis	271

Abkürzungsverzeichnis

Amp.	Ampulle	KOD	Kolloid-osmotischer Druck
ANE	Anorexie-Nausea-Emesis	Kps.	Kapsel
ANV	Akutes Nierenversagen	LFP	Leberfunktionsparameter
AVO	Arztverordnung	LH	Luteinisierendes Hormon
AZ	Allgemeinzustand	Mg.Gluc.	Magnesium Gluconat
BB	Blutbild	MMMT	Maligner Müller'scher Mischtumör
BZ-TP	Blutzucker Tagesprofil	MTX	Methotrexat
Chemo	Chemotherapie	Na Cl	Natriumchlorid
CRP	C-reaktives Protein	NaBic	Natriumbicarbonat
d	Tag	NFP	Nierenfunktionsparameter
DÄ	Dosier Aerosol	NSAR	Nicht-Steroidale-Antirheumatika
DK-Anlage	Dauerkatheter-Anlage	O ₂	Sauerstoff
DM	Diabetes mellitus	p. o.	per os
DMSO	Dimethylsulfoxid	Pat.	Patient
Echo	Echokardiografie	PNP	Polyneuropathie
Elyte	Elektrolyte	PPE	Palmo-Plantar-Erythem
FSH	Follikelstimulierendes Hormon	PVC	Polyvinylchlorid
ggf	Gegebenenfalls	RL	Ringerlactat
HA	Human Albumin	RR	Riva Rocci (Blutdruck)
HWZ	Halbwertszeit	s.c.	subkutan
IP	Intraperitoneal	Tbl.	Tabletten
i.m.	Intramuskulär	tgl.	täglich
i.v.	Intravenös	V. a.	Verdacht auf
KCl	Kaliumchlorid	ZNS	Zentrales Nervensystem
KI	Kontraindikation	ZVK	Zentral Venöser Katheter

Zytostatika

1. Definitionen

Unter dem Begriff **Chemotherapie** versteht man im Allgemeinen die medikamentöse Behandlung mit verschiedenen chemischen Substanzen, die in der Lage sind, Infektionserreger wie Bakterien, Pilze aber auch Tumorzellen zu schädigen und abzutöten.

Die hierzu verwendeten Substanzen werden entweder synthetisch hergestellt oder sind Abkömmlinge von pflanzlichen Substanzen.

Im Folgenden werden wir uns ausschließlich mit der Chemotherapie im Sinne der antineoplastischen bzw. onkologischen Therapie befassen.

Zytostatika sind Substanzen, die das Zellwachstum beeinflussen. Insbesondere können sie die Zellteilung verhindern, verzögern, und/oder Zellen in Apoptose (programmierter Zelltod) führen. Zytostatika wirken nur auf aktive, sich teilende Zellen. Die Rationale für den Einsatz von zytostatischen Substanzen in der onkologischen Therapie beruht darauf, dass Tumorzellen eine höhere Zellteilungsrate haben als normale Zellen.

Die unterschiedlichen Zytostatika werden eingeteilt in verschiedene Substanzgruppen:

- Alkylantien
- Antimetaboliten
- Mitosehemmstoffe
- Antibiotika mit Hemmung der DNA-abhängigen RNA-Polymerase
 - Anthrazykline
 - Anthracendione
 - Andere (z.B. Bleomycin, Mitomycin C)
- Topoisomerase-1- oder -2-Hemmer
- Enzyme (z.B. L-Asparginase)

2. Durchführung einer Chemotherapie

Die Zytostatikatherapie ist in der Regel eine Intervallbehandlung. Auf eine Behandlungsphase folgt jeweils eine Behandlungspause. Diese Abfolge wird als „Zyklus“ bezeichnet. Wie lange ein solcher Zyklus dauert, ist unterschiedlich und hängt maßgeblich von den verabreichten Medikamenten bzw. von deren Nebenwirkungen ab. Die Behandlungspause dient der Erholung und Regeneration des Normalgewebes, vor allem sind hier Organe mit hoher Zellteilung wie z.B. das Knochenmark, die Mundschleimhaut und der Magen-Darm-Trakt von Bedeutung.

Die Medikamente werden am häufigsten intravenös aber auch oral verabreicht. In ganz seltenen Fällen besteht auch die Möglichkeit einer intramuskulären Applikation (Methotrexat).

Neben dieser systemischen Therapie (i.v., p. o., i.m.) besteht auch die Möglichkeit einer lokoregionären Therapie im Sinne einer intrathekalen, intraarteriellen und intraperitonealen Verabreichung.

Es wird zwischen einer Monochemotherapie oder Polychemotherapie unterschieden.

3. Umgang mit Zytostatika

a) Schutzmaßnahmen

Zytostatika besitzen neben ihren akuten und chronischen toxischen Effekten auch mutagene und karzinogene Eigenschaften.

Demzufolge müssen zum Schutz von Personen, die mit diesen Substanzen hantieren, folgende Maßnahmen eingehalten werden:

- Am Zubereitungsort soll während des Arbeitsvorganges nur die mit dieser Arbeit betraute Person anwesend sein. Der Raum soll eine Waschgelegenheit und eine Umkleidemöglichkeit besitzen. Essen, Trinken und Rauchen sind in diesem Raum strikt untersagt.
- Zur persönlichen Schutzausrüstung gehören: vorne geschlossene Einmal-Mäntel und Latex-Handschuhe mit einer Mindestdicke von 0,17 mm. Beim Fehlen einer zentralen Werkbank müssen zusätzlich eine Schutzbrille und eine Atemschutzmaske P2 (= partikelfiltrierende Halbmaske entsprechend ÖNORM Z 1141) getragen werden.
- Der Arbeitsplatz ist nach Abschluss der Tätigkeit gründlich zu reinigen. Nach Ablegen der Arbeitskleidung und Entfernung der Einmal-Handschuhe sind die Hände mit Seife sorgfältig zu waschen.
- Auch bei der Verabreichung sind Zytostatika-Einmal-Handschuhe zu tragen.
- Schwangere und Stillende sowie Jugendliche (< 18 a) sind vom Umgang mit Zytostatika ausgeschlossen.

b) Entsorgung von Zytostatika und deren Abfälle

Mit Zytostatika kontaminierte Abfälle fallen sowohl in der Zubereitung von Infusionen als auch bei der Applikation an. Im Sinne des Arbeitnehmerschutzes sind diese Abfälle immer als toxisch einzustufen und entsprechende Sicherheitsvorkehrungen zu treffen. Aus diesem Grund sind alle Zytostatikaabfälle in Doppelverpackung zu entsorgen:

1. *Verpackung*: Dicht verschließbarer Zytostatikabeutel mit Klemmverschluss oder in Folie eingeschweißt.
2. *Verpackung*: Diese richtet sich nach der Konzentration der Zubereitung
 - *Konzentrierte Zytostatika* (Reinsubstanzen und damit kontaminierte Materialien) → **schwarzer Kunststoffbehälter** → KAB = Sondermüll

- *Verdünnte Zytostatika* (Infusionslösungen) und damit kontaminierte Materialien → **roter Sack = infektiöser Müll**
- Spitze Gegenstände in ein durchstichfestes Gebinde (Nadelabwurfbehälter, Leerkonister) entsorgen.
- Das restentleerte Infusionsgerät inkl. Flasche sowie Schutzkleidung in einen Zytostatika-Verschluss-Beutel verpacken, verschließen und in den roten Sack für „infektiösen Müll“ entsorgen.
- Ist die Infusion nicht restentleert (mehr als 1/3 voll), dann wird diese inkl. Gerät in einen Verschlussbeutel gegeben, verschlossen und im schwarzen KAB entsorgt.

Einige Definitionen zu onkologischen Therapien

Medikamentöse Systemische Therapien sind jene Behandlungen, die ihre Wirksamkeit im gesamten Organismus entfalten können. Diese Therapien werden im Allgemeinen i.v. oder oral verabreicht, sehr selten auch i.m.

Medikamentöse Lokale Therapien sind in der Onkologie sehr selten. Am häufigsten kommt Miltefosin (Miltex®) bei Hautmetastasen lokal zur Anwendung.

Lokoregionäre Therapien: Darunter sind Behandlungen zu verstehen, die eine gewisse Körperregion oder präformierte Körperhöhlen betreffen, z.B. intraperitoneale, intrathekale, intraarterielle Chemotherapie sowie Teilkörper-Hyperthermie. Zu dieser Form der Behandlung gehört auch die Strahlentherapie (Teletherapie und Brachytherapie).

Therapeutischer Index: Verhältnis der möglichen Wirksamkeit (Ansprechraten, Dauer des Ansprechens) einer Therapie zu den erwarteten Nebenwirkungen der Behandlung.

Kurative Therapie: Bei dieser Behandlung besteht die realistische Chance eine Heilung zu erzielen. Somit können auch gravierende Nebenwirkungen in Anbetracht des höheren Zieles in Kauf genommen werden.

Palliative Therapie: In der sogenannten Palliativ-Situation ist nicht mit einer Heilung zu rechnen. Demgemäß sind alle therapeutischen Entscheidungen mit Rücksicht auf die Lebensqualität des Patienten und somit unter Berücksichtigung des Therapeutischen Indexes der geplanten Behandlung zu treffen. In dieser Situation ist der Behandelnde verpflichtet, seine Patientinnen vor allzu negativen Auswirkungen einer Therapie zu schützen (*pallium*: der Mantel).

Adjuvante Therapie: Behandlung ohne klinisch fassbare Tumorerkrankung, bei Verdacht auf eine klinisch okkulte Streuung (in aller Regel nach chirurgischer Therapie). Einige Eckpunkte der adjuvanten systemischen Therapie sind:

- Die Intention einer adjuvanten Therapie ist eine kurative.
- Ziel ist das Vermeiden von Rezidiven.
- Der therapeutische Nutzen wird durch das effektive Rezidivrisiko bestimmt.
- Exakte Indikationskriterien sind erforderlich.
- Nur Zytostatika-Kombinationen, deren Wirksamkeit belegt ist, dürfen zur Anwendung gelangen; siehe Phase III randomisierte Studien im adjuvanten Bereich mit statistisch belegtem Nutzen (Evidenz-Level I).
- Dauer einer adjuvanten Therapie kann sehr unterschiedlich sein (siehe Tamoxifen).

Neoadjuvante Therapie: Behandlung einer klinisch messbaren Tumorerkrankung mit dem Ziel der Reduktion der Tumorlast. Hieraus sollte eine Optimierung der weiterführenden Behandlung (meist Chirurgie) erreicht werden, z.B. Operabilität ermöglicht oder die Radikalität des Eingriffs reduziert werden. Eckpfeiler der neoadjuvanten Therapie sind:

- Intention meist, aber nicht immer, kurativ.
- Indikation je nach Tumorentität verschieden.
- Die wirksamsten zur Verfügung stehenden Zytostatika sollten zum Einsatz kommen.
- Neoadjuvante Therapien sind nicht immer mit einem besseren Überleben assoziiert.
- Weiterer Vorteil: Wirksamkeit der Chemotherapie messbar.
- Evtl. Nachteil: Chemoresistenz-Entwicklung (nicht belegt, jedoch diskutiert).

Chemotherapie bei metastasierter Erkrankung und in der Rezidivsituation: Häufig muss bei diesen Vorgaben von einer Palliativ-Situation ausgegangen werden. Da in aller Regel eine klinisch messbare Erkrankung vorliegt, ist es wesentlich, nach einem vorgegebenen Zeitraum den Effekt der Chemotherapie während der Behandlung zu kontrollieren, um dem Patienten im Falle eines Nicht-Ansprechens eine sinnlose Fortführung der Therapie zu ersparen.

Radiochemotherapie: Gleichzeitige Radio- und Chemotherapie. Zytostatika werden hierbei in relativ niedriger Dosierung eingesetzt und dienen als Radiosensitizer. Chemotherapeutika können dabei kontinuierlich über ein Pumpsystem oder in wöchentlichen Abständen (metronomisch) verabreicht werden.

Unterteilung der Chemotherapien in Abhängigkeit der Dosierung

Hochdosis-Therapie: Applikation von Zytostatika-Dosen, die je nach Substanz einer 1,5- bis 30-fachen Erhöhung konventioneller Dosen entsprechen. Zur Rekonstitution der Hämatopoese nach hochdosierten potentiell myoablativen Chemotherapien wird eine autologe Knochenmarktransplantation oder eine Retransfusion autologer peripherer Stammzellen durchgeführt. Die nicht-hämatologische Toxizität ist bei den Hochdosis-Konzepten der dosislimitierende Faktor.

Dose-dense-Therapien: Die geplante Dosis wird während eines komprimierten Zeitraums verabreicht. Dabei werden die Intervalle zwischen den einzelnen Therapiezyklen verkürzt, sodass der Quotient der verabreichten Dosis zur Zeiteinheit entsprechend gesteigert werden kann.

Low-dose metronomische Therapien: Niedrig dosierte, gepulste Zytostatika Verabreichung; meist in wöchentlichen Intervallen.

Voraussetzungen zur Verabreichung einer Chemotherapie

1. Generelle Voraussetzungen

- Vorliegen einer histologischen Diagnose
- Adäquate Indikationsstellung
- Karnofsky-Status ≥ 60
- Klinischer Ausschluss einer akuten Infektion (Harnwegsinfekt, Herpes, grippaler Infekt, Gastroenteritis usw.)
- Ausschluss von frischen Thrombosen und Pulmonalembolie
- Ausschluss von nicht hämatologischen Nebenwirkungen wie z.B. Stomatitis oder Hand-Fuß-Syndrom, schwere Diarrhoe
- *Blutbild:*
 - Leukozyten $> 3.000/\text{mm}^3$
 - Thrombozyten $> 100.000/\text{mm}^3$
 - (→ Hämoglobin $> 10 \text{ g}/100 \text{ ml}$)
- *Sonstiges Labor:*
 - Harnsäure $< 10 \text{ mg}/\text{dl}$
 - Serumkreatinin $< 1,25$ -facher Normalwert
- *Sicherer venöser Zugang* muss vorhanden sein:
 - Venflon
 - venöses Port-System
 - ZVK
- Ausführliche Chemoaufklärung (Behandlungsplan, Ablauf, zu erwartende Nebenwirkungen etc.)
- Besprechung notwendiger Begleitmedikation

2. Zytostatika-abhängige Voraussetzungen

- Creatinin-Clearance $> 60 \text{ ml}/\text{min}$ bei nephrotoxischen und renal ausgeschiedenen Substanzen
- Echokardiografie vor der Verabreichung kardiotoxischer Substanzen
- Port-System bei gewebs-toxischen Substanzen und/oder schlechten Venen
- Ausreichende Leberfunktion bei hepatisch metabolisierten Substanzen (z.B. Taxane)

Dosisanpassungen bzw. Kontraindikationen bei Leberfunktionseinschränkungen sind aus Tabelle 1 ersichtlich.

Tabelle 1

Bilirubin	GOT	5-FU	CTX, MTX Ifosfamid	Doxo- Epirubicin	Etoposid Vinca- alkaloide	Irinotecan	Docetaxel Paclitaxel
1–1,5	< 3-fach	100%	100%	100%	100%	100%	75%
1,5–2,5	3–6-fach	100%	100%	50%	50%	KI	50%
2,5–5	> 6-fach	100%	75%	25%	KI	KI	KI
> 5	> 10-fach	KI	KI	KI	KI	KI	KI

Bezogen auf den oberen Normwert von Bilirubin und GOT.

Aus: Schmoll H.-J. et al. (Hrsg.) (1996) Kompendium Internistische Onkologie – Teil 1, 2. Aufl. Springer Medizin, Berlin Heidelberg New York

3. Höheres Alter und Chemotherapie

Eine wesentliche Frage ist, in welchem Maß „das höhere Alter“ einer Patientin die Voraussetzungen für eine chemotherapeutische Behandlung beeinflusst. Mit dieser Frage müssen wir uns heute, aber viel mehr noch in Zukunft beschäftigen, wenn aufgrund des ständigen und rapiden Anstiegs der Lebenserwartung davon ausgegangen werden kann, dass im Jahr 2025 circa 65% der Malignome Menschen über 65 Jahre betreffen.

Obwohl die Behandlung der älteren Krebspatientin gewiss eine größere Herausforderung mit einer minutiösen Risiko-Nutzen Abwägung darstellt, muss dennoch stets der Grundsatz gelten, dass **prinzipiell die ältere Patientin nicht anders behandelt werden soll als eine jüngere Patientin!**

Andererseits gibt es derzeit wenige Studien, in denen Patientinnen > 70 Jahre eingeschlossen sind oder wurden, und demnach liegen nur wenig evidence-based Daten für die Therapie älterer Patientinnen vor. Aufgrund dessen wird man in der Regel darauf angewiesen sein, ein stark individualisiertes Behandlungskonzept bei diesen Patientinnen zu erstellen. Dieses ergibt sich primär aus einer *Synthese aus tumorbezogenen Parametern* (wie: Stadium, Risikofaktoren, Prognose, Effizienz der zytostatischen Therapie) *und patientinbezogenen Faktoren* (wie: Biologisches Alter, Allgemein- und Ernährungszustand, Co-Morbidität, Compliance sowie soziales Umfeld).

Während die Abschätzung der tumorabhängigen Parameter meist weniger problematisch ist, unterliegen die patientenbezogenen Faktoren und damit die Feststellung der Therapiefähigkeit doch einer ausgeprägten Subjektivität. Demnach muss ein Instrumentarium gefordert werden, das eine objektive Evaluierung der Therapiefähigkeit bei älteren Patientinnen erlaubt. Eine solche Objektivierung kann durch ein *Multidimensionales Geriatriches Assessment*, bei dem nicht nur die körperliche Verfassung sondern auch der Grad der Unabhängigkeit im täglichen Leben, Cognitive Funktionen, die psycho-affektive Lage und soziale Aspekte einfließen, erreicht werden.

Als *pars pro toto* Beispiel einer *multidimensionalen* geriatrischen Evaluierung ist hier das derzeit zur Feststellung der Therapiefähigkeit am häufigsten angewendete **Comprehensive Geriatric Assessment (CGA)** angeführt:

Domain	Instrument
Health	Number of comorbid conditions Comorbidity indices Charlson OR CIRS-G
Function	Performance Status Instrumental Activities of Daily Living (IADL) Activities of Daily Living (ADL)
Cognition	Folstein Minimental Status (MMS) Dementia Related Scale (DRS)
Emotions	Geriatric Depression Scale (GDS)
Social	Living Conditions Marital Adjustment Caregiver Adequacy Caregiver Stress Income Transportation
Nutrition	Mininutritional Assessment (MNA)
Pharmacy	Drug list and interaction

Eine solche Objektivierung mittels Assessment hat das Ziel, die Therapie-Entscheidungen derart zu beeinflussen, dass sowohl:

- eine inadäquate therapie-induzierte Morbidität und Mortalität als auch
- ein „rein“ altersbedingtes „Under-Treatment“ der Patientin vermieden wird!

Dennoch müssen bei älteren Patientinnen, auch wenn Therapiefähigkeit durch ein Assessment attestiert wurde, folgende **generelle für das hohe Alter spezifische Faktoren** in der Festlegung des Chemotherapie-Konzeptes berücksichtigt werden:

- Geringere Toleranz des normalen Gewebes (Radio- u. Chemotherapie)
- Abnahme der GFR
- Abnahme des Verteilungsvolumens löslicher Substanzen
- Gesamt Körperwasser ↓ und Protein ↓
- Reduzierte Knochenmarkreserven
- Alterierter Knochenstoffwechsel
- Verringerte enterale Resorption (orale Zytostatika, jedoch auch Vitamine und Nahrung).

Hieraus ergeben sich die vom **National Cancer Center Network** festgelegten **Guidelines** für die Verabreichung von Chemotherapien bei älteren Menschen:

- Geriatrisches Assessment bei > 70-Jährigen
- Dosis Anpassung an GFR bei > 65-Jährigen
- HB-Wert soll bei 12 g/dl oder knapp darüber, gehalten werden
- Großzügige prophylaktische Gabe von hämatopoietischen Wachstumsfaktoren bei > 70-Jährigen bei moderat-toxischer PCTH
- Konsequente Behandlung einer Mucositis, bei gestörter Nahrungsaufnahme oder Diarrhoe, entsprechend großzügige parenterale Flüssigkeitszufuhr
- Alternativen zur Vermeidung von Anthrazyklinen bei > 70-Jährigen

Aufklärung vor Chemotherapie

Hilfsmittel: Weißauer Bogen® „Medikamentöse Behandlung bösartiger Neubildungen“

Ärztliche Aufklärung über Erkrankung und Behandlung ist ein schrittweiser Prozess und erfordert ein hohes Maß an Einfühlungsvermögen.

1. Allgemeines

- Zeit, Ruhe, angenehme Atmosphäre
- Art und Weise der Informationsvermittlung sind für die Krankheitsverarbeitung entscheidend
- Immer DIALOG KEIN MONOLOG! Patientin ernst nehmen
- Ängste und Gefühle der Patientin beachten, Anteilnahme zeigen
- Eingehen auf Fragen
- Rückfragen, ob die Information verstanden wurde
- Evtl. Einbeziehen von Bezugspersonen auf Wunsch der Patientin
- Erkennen, wenn Patientin nicht mehr aufnahmefähig ist, Gespräch später wieder aufnehmen
- Erfragen von Vorinformation oder Vorerfahrungen
- Phantasie oft viel schlimmer als Realität
- Emotion der Patientin zulassen können
- Abwehr- und Verarbeitungsmöglichkeiten der Patientin berücksichtigen
- Psychoonkologische und sozialarbeiterische Betreuung anbieten

2. Aufklärung zur Chemotherapie im Speziellen

a) *Behandlungsplan ist auf die Patientin persönlich abgestimmt*

- Art des Tumors
- Größe, Gewicht der Patientin
- Nierenfunktion (Creatinin-Clearance)
- Echokardiografie
- Alter, usw.

b) *Erklären des Ablaufes der Chemotherapie*

nimmt Angst vor Ungewissheit

- Monotherapie oder Kombinationstherapie
- Vorlauf, Nachlauf

- Chemohandschuhe
- evtl. Dauerkatheteranlage
- Dauer (d1–d5)
- Stationär oder Tagesklinik

c) Erklären der Zyklen

wichtig für Lebensplanung

- z.B. alle 3 Wochen Chemotherapie oder 1 × pro Woche oder d1, d8, d15 usw.;
- evtl. Schema aufzeichnen oder mit Patientin im Kalender durchgehen

d) Aufklärung bzgl. evtl. Knochenmarkdepression

d.h.: erhöhte Infektanfälligkeit → d.h.: wöchentliche BB-Kontrollen

Meiden von:

- Menschenansammlungen, kranken Personen, Warteraum beim Hausarzt
- Biomüll, Komposthaufen
- Feuchte schimmelige Räume (Keller, Baustellen)

Patientin über evtl. notwendige Isolierung, evtl. Gabe von Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten, sowie über die Möglichkeit der Gabe von Wachstumsfaktoren (Erypo®, Neupogen®, Neulasta®) informieren.

e) Erklären der einzelnen Substanzen und wesentlichen Toxizitäten

Anthrazykline (Epirubicin®)

- Moderat emetogen → Antiemese erklären
CAVE → Paravasate → evtl. venöses Port-System
- Kardiotoxizität → Kardiale Untersuchungen (z.B. Echokardiographie)

Paclitaxel (Taxol®)

- Moderat emetogen → Antiemese erklären
- Kompletter Haarverlust → Perückenrezept → Friseur auf Station holen
- Neurotoxizität (akut, verzögert) → toxische PNP (evtl. Gabe von Gabapentin)
- Hypersensitivitätsreaktion (Flush, massiver Blutdruckanstieg, Dyspnoe, Kreuzschmerzen)
- Myalgien und Arthralgien → Rezept für Diclofenac, Mexalen®
- Unruhige Füße, vor allem nachts → evtl. Gabe von Benzodiazepinen

Cisplatin (Platinol®)

- Hoch emetogen → Antiemese erklären
- Oto-, Neurotoxizität (bleibende Schäden)
- Nephrotoxizität (vermeidbar durch forcierte Diurese)
- „Viele Infusionen“ durch Vorlauf, Nachlauf
- DK-Anlage da Niere „gespült“ wird
(Hyperhydratation → **CAVE: bei latenter Herzinsuffizienz**)

Doxorubicin Liposomal Pegyliert (Caelyx®)

- Wenig emetogen
- Keine Alopezie
- PPE-Syndrom (palmo-plantare Erythrodysästhesie, Hand-Fuß-Syndrom):
Rötung bis Blasenbildung an allen mechanisch beanspruchten Hautarealen
- Informationsblatt über Verhaltensmaßnahmen mitgeben
- Melkfett und DMSO-Rezept für zu Hause mitgeben
- Kortisonprophylaxe: Fortecortin®tablettten

Docetaxel (Taxotere®)

- v.a. Leuko- und Neutropenie → engmaschige BB-Kontrollen
- (evtl. Gabe von Wachstumsfaktoren durch Hausarzt)
- Stomatitis, Mukositis, evtl. Diarrhoe
- Ödembildung „third space“ (evtl. Pericard-, Pleuraerguss) →
Therapie: Kortison-prophylaxe (Fortecortin® 2 x 8 mg d-1, d1, d2; bei
Weekly-Gabe 2 x 4 mg d-1, d1, d2)
- Fatiguesymptomatik
- Epiphora (verstärkte Tränensekretion) v. a. bei wöchentlicher Gabe → ad
Augenarzt (Tubus in Ductus nasolacrimalis)
- Onycholysis

Carboplatin (Carboplat®)

- Moderat emetogen → Antiemese erklären
- Myelosuppression
- **CAVE: Thrombopenie nicht selten erst ca. um den 20. Tag post Chemo-
therapie; besonders in der Monotherapie**

Capecitabine (Xeloda®)

- PPE-Syndrom (palmo-plantare Erythrodysästhesie, Hand-Fuß-Syndrom)
- Diarrhoe
- Stomatitis (!)
- Einnahmeschema mitgeben

5 FU (5-Fluorouracil®)

- Hepatotoxizität
- Stomatitis
- Diarrhoe
- Übelkeit, Erbrechen

Irinotecan (Campto®)

- Leuko-, Neutropenie
- Infektionen
- Alopezie
- Übelkeit, Erbrechen (!)
- Diarrhoe → Rezept für Loperamid

CAVE:

- „Akutes cholinerges Syndrom“ (innerhalb 24 Stunden nach Irinotecan-Gabe) → Schwitzen, Speichel- und Tränenfluss; abdominelle Krämpfe; profuse Diarrhoe → Therapie: 0,5 mg Atropin® s. c. → stationäre Aufnahme dringend notwendig!
- „Verzögerte Diarrhoe“ Auftreten > 48 Stunden bis 6 Tage → **sofortige** Therapie: Loperamid (zuerst 1 × 2 Kapseln à 2 mg, anschließend alle 2 Stunden 1 Kps. bis 12 Stunden nach letztem flüssigen Stuhlgang)
- Bleibt eine Besserung unter Therapie aus → unbedingt stationäre Aufnahme und zusätzliche Therapie mit Ciproxin® 400 mg 2 × tgl. sowie Octreotid 100 µg s.c. 3 × tgl. + Budesonid 9 mg Tabl. 1 × tgl. p.o.

Gemcitabine (Gemzar®)

- Kaum Übelkeit und Erbrechen
- Fatigue
- Neutro- und Thrombopenie
- Selten Alopezie

Ifosfamid (Holoxan®)

- Übelkeit, Erbrechen
- Neutropenie
- Enzephalopathie (ZNS-Toxizität) → *Prophylaxe*: Gabe von Humanalbumin® 20% i.v. *Therapie*: Methylenblau 50 mg über 5 min in 100 ml NaCl 0,9% i.v.
- Urotoxizität: hämorrhagische Zystitis → *Prophylaxe*: Uromitexan (Mesna) i.v. (0, 4 und 8 Stunden post Chemotherapie) → *Dosis*: 20% der Ifosfamidosis

- Nephrotoxizität (akute Tubulusnekrosen)
→ *Prophylaxe*: • Harnalkalisierung
• ausreichende Hydratation

Topotecan (Hycamtin®)

- Bei 5-tägiger Gabe → vor allem Neutropenie, Anämie, Asthenie
- Bei wöchentlicher Gabe → selten Myelosuppression (evtl. Thrombopenie)

Treosulfan (Ovastat®)

- Selten Neutropenie
- Übelkeit, Erbrechen
- Alopezie

Cyclophosphamid (Endoxan®)

- Moderat emetogen
- v.a. Myelosuppression
- selten hämorrhagische Zystitis
→ *Prophylaxe* (bei Cyclophosphamiddosis über 1 g/m²): Mesna 0, +4 und +8 Stunden (post) Chemo
→ *Dosis*: 20% der Cyclophosphamiddosis

Oxaliplatin (Eloxantin®)

- *Neurotoxizität (Dysästhesien, Kälteempfindlichkeit)*
→ *Therapie*: Neurontin® (Gababentin) 300 mg 1 × 1 bis 3 × 2/Tag
(einschleichende Dosierung)
- Kalte Gegenstände nicht berühren, keine kalten Getränke, evtl. Wärmepackungen

Vinorelbin (Navelbine®)

- Venentoxisch
→ **CAVE: Paravasat**
evtl. Anlage eines venösen Port-Systems in Erwägung ziehen
- Neutropenie
- Übelkeit, Erbrechen, Obstipation
- oblige Stuhlregulation
- Selten Alopezie

Doxorubicin (Adriamycin®, Adriblastin®)

- Venentoxisch
→ **CAVE: Paravasat**
evtl. Anlage eines Port-Systems in Erwägung ziehen
- Leuko/Neutropenie
- Übelkeit, Erbrechen
- Kardiotoxizität

Methotrexat (Methotrexat Lederle®)

- Stomatitis
→ *Wichtig:* Stomatitisprophylaxe (Folinsäure = Calciumfolinat® 30 mg = 1 Amp. in 1 Glas Wasser, 2–3 × täglich damit Mund spülen)
→ **CAVE: nicht schlucken**
- Hepatotoxisch und nephrotoxisch
- Diarrhoe
- Selten Alopezie

f) Erklären möglicher Medikamenten-Interaktionen/ Wechselwirkungen

Patientin soll den Arzt über weitere Medikamenteneinnahme sofort informieren (auch über naturheilkundliche Präparate oder Hausmittel)

CAVE:

- Komplementärmedizinische Maßnahmen nur nach Rücksprache mit dem behandelnden Onkologen
- Keine Tees oder Nahrungsergänzungsmittel aus Internet bestellen!

Medikamentenbeispiele bzgl. möglicher Medikamenteninteraktionen

Capecitabine (Xeloda®)

- orale Antikoagulantien → erhöhte Blutungsneigung

Carboplatin

- Phenytoin → Plasmaspiegel von Phenytoin wird gesenkt

Cisplatin

- NSAR, Aminoglykoside, Vancomycin, Schleifendiuretika → verstärken oto- und nephrotoxische Nebenwirkungen von Cisplatin
- Phenytoin → Plasmaspiegel von Phenytoin wird gesenkt

Docetaxel

- Erythromycin, Fluconazol, Fluoxetin, Ketocanzol → Abbau von Docetaxel wird vermindert

Doxorubicin

- Digoxin → wird vermindert resorbiert (daher: Digoxinspiegelkontrolle)

5-FU

- Metronidazol → kann zu Toxizitätserhöhung von 5-FU kommen (Granulozytopenie, orale Ulzera)

Cyclophosphamid

- Allopurinol → verstärkte Myelosuppression
- Digoxin → reduziert Digoxinserumspiegel
- Acetylcholin → Vorsicht bis 10 d nach Narkose

Ifosfamid

- Aminoglykoside, NSAR, Vancomycin, Amphotericin → verstärken Nephrotoxizität von Ifosfamid
- Chloramphenicol, Kortikosteroide, Cimetidin → können Wirksamkeit von Ifosfamid reduzieren

Irinotecan

- Laxanzien → verstärkte Diarrhoe
CAVE: keine Prophylaxe mit Loperamid → Verstärkung der Myelotoxizität von Irinotecan

MTX

- Salizylate, Sulfonamide, Sulfonylharnstoffe, Tetrazykline, Chloramphenicol; Penicilline; NSAR → Toxizitätszunahme von MTX

Paclitaxel

- Azolantimycotica → Toxizität von Paclitaxel nimmt zu

g) Gespräch bezüglich Ernährung, Lebensgewohnheiten und Sexualität

Information über:

- Selbsthilfegruppen
- Psycho-Onkologische Betreuung
- Entspannungstherapie
- Ernährungsberatung
- Sozialarbeiterin
- Rehabilitationsmöglichkeiten

h) Erklären des Chemotherapiepasses

(enthält: Informationsblatt bzgl. Chemotherapie, Port-System; Visitenkarte der Station mit Telefon- und Faxnummer)

- BB vom Hausarzt eintragen lassen (bei den wöchentlichen BB-Kontrollen – Nadir!)
- Gabe von Wachstumsfaktoren eintragen lassen
- Bei jeder Kontrolle mitnehmen (Hausarzt, Krankenhaus, Zahnarzt)
- Station trägt ein: Art der Chemotherapie mit Datum und Dosis, evtl. „Hypersensitivitätsreaktionen“ und Allergien; ob evtl. Neulasta® gegeben wurde → **CAVE: dann kein Neupogen® nachspritzen**

i) Sofortige Kontaktaufnahme mit Station – Wann?

- Schwerer Infekt, Fieber, Neutropenie → Leukozyten < 1.000
- Ausgeprägte schmerzhafte Stomatitis, Mukositis (orale Nahrungsaufnahme nicht möglich)
- PPE-Syndrom → **CAVE: Superinfektion**
- Profuse Diarrhoe → **CAVE: ANE-Syndrom**
- Ausgeprägte Übelkeit und Erbrechen → **CAVE: ANE-Syndrom**
- Blutungszeichen (Petechien, Nasenbluten, blutiger Harn ...)
CAVE: Paravasat (schwere Phlebitis, Nekrosen, Ulzera, Erysipel)
- Infektzeichen bzw. schmerzhaftes venöses Port-System