

## **Langzeittoxizität nach Chemotherapie**

**Beate Gleissner**

**Medizinische Klinik III, Campus Benjamin Franklin,  
Charite Universitätsmedizin**

**Hindenburgdamm 30, 12200 Berlin**

Während die akuten Nebenwirkungen nach Chemotherapie vor allem schnell regenerierende Strukturen betrifft (die blutbildenden Zellen des Knochenmarkes, die Zellen der Mundschleimhaut u.a.), bezieht sich Langzeittoxizität auf Organe wie z.B. das Herz, die Lungen, die Keimzellen sowie auf das potentielle Risiko von Zweittumoren. Generell gilt, dass insbesondere nach einer kombinierten Chemo-Strahlentherapie die Folgen der Chemotherapie nur bedingt von den Spätschäden nach Strahlentherapie zu trennen sind, und die Chemotherapie an den Stellen, an denen auch eine Bestrahlung erfolgte, in der Regel zusätzlich toxisch wirkt.

Die wichtigste chemotherapeutische Substanzklasse mit herzscheidender Wirkung sind die Anthrazykline, insbesondere Doxorubicin und Daunorubicin, deren Toxizität von der verabreichten Gesamtdosis, der Infusionsart (Bolus oder längerfristige Infusion), dem Alter und den bestehenden Herzvorschädigungen der Patienten abhängig ist. Da nach dem Auftreten einer Herzschädigung (meist nach 30 – 90 Tagen, teilweise noch Jahre nach der Therapie) meist nur eine konventionelle Behandlung der Herzschwäche möglich ist, ist die Prävention von erheblicher Bedeutung. Die präventiven Maßnahmen umfassen hierbei die prätherapeutische Messung der Herzleistung mit Ultraschall und evtl. auch nuklearmedizinischen Methoden. Abhängig von den Ausgangs- und Folgebefunden während der Behandlung wird die Verabreichung der weiteren Medikation durchgeführt.

Hinsichtlich einer chronischen Lungenschädigung sind verschiedenste Substanzklassen als mögliche Auslöser zu berücksichtigen (Alkylantien, Antimetabolite, u.a.). Die Wahrscheinlichkeit einer Schädigung ist abhängig von der verabreichten Substanz, vorbestehenden Lungenfunktionsstörungen, dem Alter der Patienten sowie der Tatsache, ob eine Bestrahlung unter Einschluss der Lunge durchgeführt wurde. Zur Diagnostik eignen sich neben bildgebenden Verfahren (Röntgen und Computertomographie der Lungen) insbesondere Lungenfunktionsanalysen. Die klinischen Beschwerden schließen in der Regel Luftnot und trockenen Husten ein. Die Therapie bezieht sich auf die Behandlung der Lungenbelüftungsstörung.

Schädigungen der Keimzellen nach Chemotherapie unterscheiden sich bei Männern und Frauen grundsätzlich dadurch, dass bei Frauen mit der Geburt bereits sämtliche Keimzellen in den Eierstöcken angelegt sind und nach der Pubertät zyklisch ausreifen. In Gegensatz dazu bilden sich bei den Männern kontinuierlich die Keimzellen aus den keimzellbildenden Stammzellen im Hoden. Bei Männern lässt sich eine abgelaufene Hodentoxizität in einer Verminderung des Hodenvolumens sowie einem völligen oder teilweisen Fehlen von Keimzellen im Sperma nachweisen. Bei Frauen ist die Abklärung einer Unfruchtbarkeit abhängig von der Durchführung von Hormonspiegelmessungen und einer anamnestischen

Befragung (Auftreten von Regelblutungen, Hitzewallungen u.a.). Häufig findet bei Männern ein bis vier Jahre nach einer Keimzellschädigung eine vollständige Erholung der Spermienproduktion statt, während bei Frauen, die im Alter von 35 bis 40 Jahren eine Chemotherapie erhalten, die Regelblutungen oft dauerhaft ausbleiben. Die Toxizität der Chemotherapie ist erheblich abhängig vom gegebenen chemotherapeutischen Regime und der Gesamtdosis. Bei Männern ist bei Kinderwunsch eine prätherapeutische Kältekonservierung von Spermien zu diskutieren, allerdings ist darauf hinzuweisen, dass bei Tumorpatienten bereits prätherapeutisch bei einem nicht unerheblichen Teil der Patienten eine verminderte Samenqualität besteht, die einer Samenkonservierung entgegensteht. Während der chemotherapeutischen Behandlung sollte wegen der unmittelbaren Toxizität der Chemotherapeutika auf die ausreifenden Keimzellen eine Empfängnisverhütung sowohl bei Frauen als auch Männern über mindestens 6 Monate durchgeführt werden.

Daten über die Häufigkeit von Zweittumoren liegen vor allem nach Langzeitbeobachtung von geheilten Patienten mit Morbus Hodgkin vor (van Leeuwen FE et al, J Clin Oncol, 2000, 18:487-497). Ein erhöhtes Leukämierisiko besteht in den ersten Jahren nach der Chemotherapie bei Patienten mit Morbus Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphomen. Das Risiko eines Zweitkarzinomes steigt mit zunehmendem zeitlichen Abstand zur Chemotherapie an. Zweitkrebserkrankungen korrelieren mit einer kombinierten Chemo-Strahlentherapie bei Patienten mit Morbus Hodgkin und zeigen auch noch 15 Jahre nach Abschluss der Behandlung eine zunehmende Häufigkeit. In diesem Zusammenhang sind neben Mammakarzinomen, auch Bronchialkarzinome und Magen-Darm-Tumore zu nennen. Langfristige Verlaufskontrollen mit z.B. regelmäßigen Brustuntersuchungen und adäquaten eigenen prophylaktischen Maßnahmen (Aufgabe von Nikotinabusus) sind deshalb erforderlich. Allerdings ist darauf hinzuweisen, dass die veröffentlichten Langzeitbeobachtungen sich auf Behandlungsansätze beziehen, die heute deutlich verändert eingesetzt werden bzw. zum Teil sogar ganz verlassen wurden. Eine immunologische Triggerung von Zweittumoren durch die Erkrankung des Morbus Hodgkin selbst ist nicht auszuschließen. Das Risiko von Zweittumoren nach Stammzelltransplantation wird von der verabreichten Ganzkörperbestrahlung, der verabreichten Chemotherapie und dem Ausmaß der im Verlauf auftretenden Transplantat-Abstoßungsreaktion bedingt.