

## Schwangerschaft und mütterliche Chemotherapie – Nebenwirkungen für das Kind?



Malignome in der Schwangerschaft sind seltene Ereignisse, die Inzidenz ist derzeit jedoch ansteigend. Wissenschaftliche Erkenntnisse und klinische Erfahrungen bei der Therapie schwangerer Frauen mit Malignomen stammen aus retrospektiven Fallserien. Auswirkungen auf das (un-)geborene Kind sind bislang wenig untersucht. Wir stellen ein in utero gegenüber Cytarabin exponiertes Frühgeborenes mit schwerem respiratorischem Krankheitsverlauf vor.

### Hintergrund

Die Prävalenz von Malignomen in der Schwangerschaft ist sehr niedrig. Sie beträgt derzeit etwa 0,02–0,1% aller Schwangerschaften [1]. Die Inzidenz ist aktuell jedoch ansteigend, u. a. aufgrund des zunehmenden Alters der (Erst-)Gebärenden [2]. Nach dem Mammakarzinom (46%) sind hämatologische Neoplasien (ca. 18%) die zweithäufigsten malignen Erkrankungen in der Schwangerschaft [1]. Es gibt keine prospektiv randomisierten Doppelblindstudien, um Standardtherapien für Malignome in der Schwangerschaft abzuleiten [3]. Die wissenschaftlichen Erkenntnisse und klinischen Erfahrungen bei der Behandlung schwangerer Frauen mit Malignomen stammen aus kleinen Fallserien und Einzelfallberichten [3].

### Fallbericht

Die Kindsmutter war eine 31-jährige V Gravida, IV Para mit Erstdiagnose einer AML im 2. Trimenon. Nach Induktionschemotherapie mit Cytarabin und Daunorubicin (niedrigdosiertes Cytarabin mit 100 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche) ab 23 + 2 SSW wurde bei refraktärer AML die Indikation einer sog. Salvage-Therapie mit Hochdosis-Cytarabin und Mitoxantron in Vorbereitung auf eine Stammzelltransplantation gestellt. Aufgrund der zu erwartenden Toxizität wurde bei 27 + 5 SSW nach abgeschlossener Lungenreifungs-



► **Abb. 1** Röntgenthorax a.-p. nach Extubationsversuch am 17. LT mit ausgeprägten bipulmonalen Eintrübungen und konsekutiv kaum abgrenzbarer Herzsilhouette im Sinne eines ANS Grad IV.

induktion eine primäre Sectio caesarea durchgeführt.

In der Erstversorgung (Nabelschnur-pH 7,30, Apgar-Score 6/9/9) wurde das Kind (Geburtsgewicht 950 g, P 25) bei klinisch ausgeprägtem Atemnotsyndrom (ANS) intubiert und erhielt einmalig Surfactant intratracheal. Extubationsversuche am 5., 7. und 17. Lebenstag (LT) auf binasale CPAP-Atemhilfe scheiterten jeweils aufgrund steigender FiO<sub>2</sub> und Dyspnoe bei massiver pulmonaler Sekretproduktion. Am 23. LT gelang nach Dexamethasontherapie über 11 Tage die erfolgreiche Extubation auf binasale CPAP-Atemhilfe. Das Weaning von der binasalen CPAP-Atemhilfe war am 53. LT (35 + 0 SSW) erfolgreich. Bis zum 68. LT (37 + 1 SSW) bestand noch eine FiO<sub>2</sub> > 0,21 über eine Sauerstoffbrille im Sinne einer moderaten bronchopulmonalen Dysplasie (BPD). Röntgenologisch zeigten sich wiederholt flächige bipulmonale Eintrübungen im Rahmen des ausgeprägten ANS (► **Abb. 1**).

Infektiologische Ursachen der respiratorischen Symptomatik wurden mehrfach ausgeschlossen (allgemeine Mikrobiolo-

gie, respiratorische Viren, Ureaplasmen, Mykoplasmen, Chlamydien, Legionellen, Mykobakterien, Aspergillen, Pneumocystis, Pilze). Ein hämodynamisch relevanter persistierender Ductus arteriosus wurde bis zum 5. LT erfolgreich medikamentös mit Ibuprofen behandelt. Klinisch und laborchemisch zeigte sich kein Anhalt für eine Nierenfunktionsstörung. Es wurden Proben von Trachealsekret, die vor und unter Dexamethasontherapie gewonnen wurden, hinsichtlich ihres Eiweißgehaltes als Hinweis auf potenzielle Schrankenstörung der alveolärkapillären Membran untersucht. Es ergab sich kein aussagekräftiger Befund. Ein bioptisches bzw. histopathologisches Präparat wurde nicht entnommen. Des Weiteren lagen bei Geburt eine milde konnatale Anämie (transfusionspflichtig am 4. LT) sowie Leukopenie (spontan reversibel) vor. In der entwicklungsneurologischen Nachsorgeuntersuchung zeigte das Kind eine altersentsprechende Entwicklung, insbesondere ohne Hinweise auf spezifische Folgeerscheinungen der intrauterinen Exposition gegenüber o. g. Chemotherapeutika.

Es erfolgte eine Meldung an das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin ([www.embryotox.de](http://www.embryotox.de)).

### Diskussion

Das in der Literatur empfohlene Vorgehen für die Behandlung einer AML in der Schwangerschaft richtet sich nach dem Schwangerschaftstrimenon [3]. Bei Erstdiagnose einer AML im 2. oder 3. Trimenon wird eine Induktionstherapie mit Anthrazyklinen und Cytarabin ohne vorangehende Interruptio angestrebt. Die Entbindung – unabhängig vom Entbindungsmodus – sollte frühestens 3 Wochen nach dem letzten Behandlungszyklus stattfinden. Der Kindsmutter wird hierdurch ermöglicht, sich von der Myelosuppression zu erholen. Dem Fetus erlaubt es noch pränatal eine

ausreichende Medikamentenelimination über die Plazenta [4].

Cytarabin – ein Pyrimidinanalogon – weist Eigenschaften einer guten Plazentagängigkeit auf [5,6]. Dies ist jedoch bislang nicht in vivo untersucht [5,6]. In vitro zeigte sich für Cytarabin nach Cisplatin die zweithöchste Rate an maternofetalem Transfer über die Plazenta und an fetotoxischen Effekten (angeborene Fehlbildungen, chromosomale Aberrationen, intrauterine Wachstumsretardierung oder Tod, Panzytopenie) [7]. Inwieweit diese Ergebnisse auf den menschlichen Organismus übertragbar sind, wird diskutiert [8].

Typische Nebenwirkungen von Cytarabin sind Dyspnoe bis hin zur Maximalform des akuten Atemnotsyndroms (acute respiratory distress syndrome, ARDS) sowie dosisabhängige Knochenmarkssuppression mit Panzytopenie, Neurotoxizität mit Zerebellitis oder Meningitis, Hepatotoxizität, Konjunktivitis, Mukositis, Alopezie und Emesis.

Über die (Verdachts-)Diagnose eines Cytarabin-induzierten Lungenversagens als toxische pulmonale Nebenwirkung existieren einzelne Fallberichte bzw. -serien [9–21]. Diese beschreiben pädiatrische bzw. erwachsene hämatonkologische Patienten, die cytarabinhaltige Chemotherapien erhielten. Klinisch ergaben sich – wie in unserem Fall – Hinweise auf eine erhöhte alveokapilläre Permeabilität mit vermehrter Sekretproduktion. Radiologisch zeigten sich dem unsrigen Fall ähnliche Befunde im Sinne von diffusen alveolären und interstitiellen Eintrübungen. Pathogenetisch könnten eine direkte Schädigung der alveolärkapillären Membran, d.h. Schädigung der Endothelzellen und Typ-I-Pneumozyten, Schädigung der Typ-II-Pneumozyten mit nachfolgendem Surfactantmangel/-dysfunktion [9–15,17,20] sowie ein Zytokinsturm [16,20] eine Rolle spielen. Therapeutisch wurde über den erfolgreichen Einsatz von Kortikosteroiden berichtet. In unserem Fall wurde unter Berücksichtigung dieser Literaturstellen [18–21] neben den gängigen Behandlungsempfehlungen zur BPD bei Frühgeborenen die o.g. Dexamethason-Therapie eingeleitet.

Vergleichbar mit unserem Fall sind in der Literatur einzelne in utero gegenüber Cytarabin exponierte Kinder beschrieben, die postnatal eine respiratorische Symptomatik aufwiesen. Bei Chang et al. [6] wurden 3 Fälle aufgelistet, die intrauterin einer Kombinationschemotherapie mit Cytarabin exponiert waren und an einem ANS bzw. an einer BPD litten. Diese Kinder waren Frühgeborene von 28 bis 29 SSW und wurden per Sectio geboren. Vandenbrielle et al. [1] berichteten über ein Cytarabin-exponiertes Kind unbekanntes Gestationsalters, das postnatal an einem ANS verstarb.

In unserem Fall des Frühgeborenen von 27 + 5 SSW ist eine Differenzierung zwischen Frühgeburtlichkeit und fetotoxischem Effekt der mütterlichen Chemotherapie als Ursache der respiratorischen Symptomatik schwer möglich. Mit einer deutschlandweiten Prävalenz von ca. 11,3% (bei Frühgeborenen < 1500 g) ist die BPD eine häufig zu beobachtende Komplikation der Frühgeburtlichkeit [22] und als solche auch alleinig auf die Frühgeburtlichkeit zurückzuführen. Ein wesentlicher Anhalt für die fetotoxische Genese von Cytarabin ist jedoch die ungewöhnlich starke Sekretproduktion, die gewöhnlicherweise in dieser Form nicht bei der BPD auftritt und typischerweise beim Cytarabin-induzierten Lungenversagen erwachsener und pädiatrischer Leukämiepatienten beschrieben ist.

Neben den respiratorischen Auffälligkeiten lagen in unserem Fall bei Geburt eine geringgradige konnatale Anämie sowie Leukopenie vor. Sowohl die Frühgeburtlichkeit als auch ein fetotoxischer Effekt der mütterlichen Chemotherapie können auch an dieser Stelle als Ursache für diese Blutbildveränderungen diskutiert werden. Andere berichtete fetotoxische Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet.

Rizack et al. [2] identifizierten in ihrem Review von 2009 insgesamt 93 Fälle einer Applikation von Cytarabin in der Schwangerschaft. In 29 der 93 Fälle traten Komplikationen bei den Feten bzw. Kindern auf. Für das 1. Trimenon wurden erniedrigtes Geburtsgewicht und angeborene (Extremitäten-)Fehlbildungen aufgeführt. Für das 2. und 3. Trimenon wurden chromosomale Anomalien, intrauteriner Fruchttod,

Wachstumsretardierung und Blutbildveränderungen beschrieben. Zwei Kinder verstarben postnatal, Gründe hierfür waren Sepsis und Gastroenteritis.

In einem nachfolgenden Review aus 2010 [1] wurden 43 schwangere Patientinnen eingeschlossen, die eine Kombinationschemotherapie mit Cytarabin aufgrund einer AML oder akuten lymphatischen Leukämie (ALL) in der Schwangerschaft erhielten. Insbesondere für das 1. Trimenon, aber auch für das 2. und 3. Trimenon wurden intrauteriner Fruchttod, Aborte und angeborene Fehlbildungen beobachtet. Für den Fall einer mütterlichen ALL unter Cytarabin und Anthrazyklinen wurde berichtet, dass das Kind (ohne Angabe des Gestationsalters oder näherer Umstände) an einem ARDS verstarb.

In einem Review aus dem Jahr 2015 [5] wurden die bislang bekannten und am häufigsten auftretenden fetotoxischen Nebenwirkungen der Therapie von Leukämien in der Schwangerschaft, u.a. von Cytarabin, zusammengefasst. Diese umfassen Knochenmarkssuppression mit Blutbildveränderungen, Infektionen, Hepatopathien, Hirnblutungen, (A)RDS, chromosomale Aberrationen, Wachstumsretardierung und angeborene Fehlbildungen. Die Verabreichung von Cytarabin im 2. und 3. Trimenon war nicht assoziiert mit einem erhöhten Risiko für angeborene Fehlbildungen, ungünstiges neurologisches Outcome oder für Malignome in der Kindheit. Cytarabin wurde im Vergleich mit anderen Chemotherapeutika ein intermediäres Risiko für fetotoxische Effekte zugesprochen.

Ein weiteres Review von 2015 [6] schloss 85 Feten bzw. 83 Mütter ein, die einer Chemotherapie (Kombinationstherapie von Cytarabin und Anthrazyklinen) exponiert waren. Acht Mütter erhielten diese im 1., 61 Mütter im 2. und 14 Mütter im 3. Trimenon. Die konnatale Anämie wurde als häufigste Nebenwirkung bei den Feten/lebend geborenen Kindern beschrieben. Andere häufig beobachtete Nebenwirkungen waren Knochenmarksdepression, Hepatopathie, erhöhte Serumspiegel der Creatinkinase, Krampfanfälle, Akrozyanose, Hirnblutungen, ANS, BPD und Infektionen. Außerdem traten chromosomale Anomalien, Wachstumsretardierung und angebo-

rene Fehlbildungen von Gesicht, Extremitäten und anderen Organsysteme sowie Aborte und intrauteriner Fruchttod auf.

Es wurden genetische Suszeptibilitätsfaktoren gefunden, die Wirksamkeit, Toxizität bzw. Unwirksamkeit von Cytarabin bei dem einzelnen Patienten/Exponierten beeinflussen [23–25]. Lamba et al. beschrieben in ihrer pharmakogenetischen Studie [23] 7 Schlüsselgene, deren Proteine bzw. Enzyme (hENT1, DCK, NT5C2, CDA/DCTD, ara-CTP, RRM1, RRM2) über eine regulierende Rolle (Aktivierung/Deaktivierung) für den Metabolismus und damit den Wirkspiegel von Cytarabin in vivo verantwortlich sind. Für diese 7 Schlüsselgene wurde bereits eine große Anzahl von insbesondere Einzelnukleotid-Polymorphismen beschrieben, die den Metabolismus von Cytarabin in Form erhöhter/verminderter Wirksamkeit oder Toxizität alterieren. Abraham et al. [24] zeigten in einer Studie mit Ex-vivo-Untersuchung der 7 Schlüsselgene/Genprodukte bei 260 AML-Patienten, dass Patienten mit einer bestimmten Konstellation (hohe „DCK/CDA expression ratio“) empfänglicher für toxische Nebenwirkungen an Gehirn und Lunge sind. Des Weiteren identifizierten Abraham et al. [25] einen Fall von Cytarabin-induziertem ARDS [21] mit der höchsten DCK/CDA-Expressionsrate. Um diese genetischen Suszeptibilitätsfaktoren zu untersuchen und ggf. bei dem einzelnen Individuum nachzuweisen, stehen bislang Labortests ausschließlich im Rahmen von Studien zur Verfügung. Entsprechende Untersuchungsmöglichkeiten waren in unserem Fall nicht möglich.

### Meldung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen

Alle Ärzte sind per Berufsordnung verpflichtet, unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) bzw. deren Verdachtsfälle an das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) zu melden. Meldungen über (vermutete) fetotoxische Effekte können sowohl an das BfArM als auch an das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie adressiert werden. Das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie nimmt sog. UAW-Berichte im Auftrag des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) entgegen.

Nach ärztlicher Prüfung aller Befunde werden diese Meldungen in standardisiertem Format und anonymisiert an das BfArM weitergeleitet. In unserem Fall einer vermuteten fetotoxischen Wirkung von Cytarabin sind wir der Meldepflicht durch Berichterstattung an das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie nachgekommen.

Eine zentrale Datenbank, die aus wissenschaftlich-fachlichem Interesse eine Zusammenfassung bzw. Registrierung aller (Chemo-)Therapien von Malignomen in der Schwangerschaft führt, existiert bislang nicht. Es gibt lediglich einzelne prospektive und retrospektive Registerstudien, z.B. die BCP-Studie der German Breast Group.

Die Implementierung einer solchen zentralen Datenbank ist jedoch sehr wünschenswert. Eine geeignete Stelle zur Verankerung und Führung einer solchen Datenbank wäre nach unserem Dafürhalten die Arbeitsgemeinschaft für Geburtshilfe und Pränatalmedizin (AGG) der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG e. V.). Die AGG ist im Hinblick auf ihre Zielsetzungen u.a. dafür verantwortlich, fetale und maternale Erkrankungen hinsichtlich ihrer Vorsorge, Diagnostik, Therapie und Nachsorge zu erforschen und diese Forschungstätigkeiten mit benachbarten klinischen und theoretischen Fachdisziplinen und Grundlagenfächern zu koordinieren. Weitere entsprechende Aufgabenbereiche der AGG sind, wissenschaftliche Untersuchungen, insbesondere klinisch-wissenschaftliche Studien und Studien zur Versorgungsforschung, zu koordinieren und auszuführen sowie Qualitätsverbesserungsmaßnahmen, z.B. Führung eines Registers oder Entwicklung von Standards und Leitlinien, in der Geburtshilfe zu fördern.

Eine Kooperation mit der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) der DGGG sowie der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (DKG) wäre hier z.B. hinsichtlich der Entwicklung von Standards und Leitlinien bez. Vorsorge, Diagnostik, Therapie und Nachsorge onkologischer Erkrankungen in der Schwangerschaft vorteilhaft.

### FAZIT

Die Meldung von UAW bzw. deren Verdachtsfällen sowie die systematische Erfassung und Nachuntersuchung der Kurz- und Langzeitfolgen maternaler Chemotherapie für das (un-)geborene Kind sind dringend gefordert, um evidenzbasierte Leitlinien für die Behandlung schwangerer Frauen mit Malignomen ableiten zu können.

### Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

### Autorinnen/Autoren



#### Mara Schneider

Dr. med., 2005–2011 Studium der Humanmedizin an der Universität Würzburg. 2012–2018 Facharztausbildung Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsmedizin Mainz. 2014–2017 neonatologische Rotation. Seit Sept. 2018 Fachärztin für Kinder- und Jugendmedizin. Ab April 2019 Neonatologische Weiterbildung LMU München.



#### Julia Winter

Dr. med., 2003 Medizinisches Staatsexamen. 2004–2005 Clinical Development Manager Training, Glaxo-SmithKline Biologicals, Belgien. 2005–2012 Ausbildung zur Fachärztin für Kinder- und Jugendheilkunde und zur Neonatologin, Universitätsmedizin der JGU Mainz. Seit 2016 Funktionsoberärztin in der Neonatologie, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz.



#### Krystyna Poplawska

Dr. med., 1986–1993 Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Hochschule in Wroclaw (Polen). Seit 2002 Fachärztin für Pädiatrie. 2003 Fachärztin für Neonatologie. Seit 2006 Zusatzbezeichnung Pädiatrische Pneumologie und Allergologie. Seit 11/2010 Leiterin der Sektion für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Mukoviszidose am Universitätsklinikum Mainz. 2018 Europäisches Diplom in Pädiatrischer Pneumologie.



### Alexandra Anette Russo

Dr. med., 1991–1997 Studium der Humanmedizin, Universität Mainz. 2004 Fachärztin für Kinder- und Jugendmedizin, Uniklinik Mainz. 2014 Schwerpunkt

Kinderonkologie und medikamentöse Tumortherapie. Seit 2015 Oberärztin Pädiatrische Hämatologie/Onkologie/Hämostaseologie, Unikinderklinik Mainz. Seit 2018 Gruppenleiter Tumorprädisposition/zielgerichtete Therapien Pädiatrische Hämatologie/Onkologie/Hämostaseologie, Universitätsmedizin Mainz.



### André Lollert

Dr. med., 2005–2011 Studium der Humanmedizin an der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz. 2011–2017 Facharzt Ausbildung Radiologie. 2017 Facharzt

für Diagnostische und Interventionelle Radiologie. Seit 01/2018 Oberarzt der Sektion Kinderradiologie der Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Universitätsmedizin Mainz.



### Doris Macchiella

Dr. med., 1985–1991 Facharzt Ausbildung Frauenheilkunde und Geburtshilfe an der Frauenklinik der Universitätsmedizin Mainz. 1993 DEGUM II. 1998 Schwerpunkt

Spezielle Geburtshilfe und Perinatalogie. Oberärztin an der Klinik für Geburtshilfe und Frauengesundheit der Universitätsmedizin Mainz.



### Eva Mildenberger

Univ.-Prof. Dr. med., 1988 Medizinisches Staatsexamen FU Berlin. 1990–2004 Ausbildung zur Fachärztin für Kinderheilkunde und Neonatologin, Charité –

Berlin; Oberärztin dort. 2004–2008 Stv. Klinikdirektorin, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Vivantes Klinikum Neukölln, Berlin. Seit 2008 Universitätsprofessorin für Neonatologie der Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz.

## Literatur

- [1] Vandenbrielle C, Dierick D, Amant F et al. The treatment of hematologic malignancies in pregnancy. *Facts Views Vis Obgyn* 2010; 2: 74–87
- [2] Rizack T, Mega A, Legare R et al. Management of hematological malignancies during pregnancy. *Am J Hematol* 2009; 84: 830–841
- [3] Adam C, Oduncu FS. Hämatologische Neoplasien in der Schwangerschaft. *Onkologie* 2012; 18: 344–350
- [4] Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol* 2004; 5: 283–291
- [5] Al-Anazi KA. Update on leukemia in pregnancy (November 2015). Online: [www.intechopen.com/books/leukemias-updates-and-new-insights/update-on-leukemia-in-pregnancy](http://www.intechopen.com/books/leukemias-updates-and-new-insights/update-on-leukemia-in-pregnancy); Stand: 10.01.2019
- [6] Chang A, Patel S. Treatment of acute myeloid leukemia during pregnancy. *Ann Pharmacother* 2015; 49: 48–68
- [7] Van Calsteren K, Verbesselt R, Van Bree R et al. Substantial variation in transplacental transfer of chemotherapeutic agents in a mouse model. *Reprod Sci* 2011; 18: 57–63
- [8] Van Calsteren K. Chemotherapy during pregnancy: pharmacokinetics and impact on foetal neurological development. *Facts Views Vis Obgyn* 2010; 2: 278–286
- [9] Hewlett RI, Wilson AF. Adult respiratory distress syndrome following aggressive management of extensive acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 1977; 39: 2422–2425
- [10] Haupt HM, Hutchins GM, Moore GW. Ara-C lung: noncardiogenic pulmonary edema complicating cytosine arabinoside therapy of leukemia. *Am J Med* 1981; 70: 256–261
- [11] Borje S, Andersson MD, Brad M et al. Subacute pulmonary failure complicating therapy with high-dose Ara-C in acute leukemia. *Cancer* 1985; 56: 2181–2184
- [12] Tham RT, Peters WG, de Bruine FT et al. Pulmonary complications of cytosine-arabinoside therapy: radiographic findings. *AJR Am J Roentgenol* 1987; 149: 23–27
- [13] Jehn U, Göldel N, Riemüller N et al. Non-cardiogenic pulmonary edema complicating intermediate and high-dose Ara C treatment for relapsed acute leukemia. *Med Oncol Tumor Pharmacother* 1988; 5: 41–47
- [14] Andersson BS, Luna MA, Yee C et al. Fatal pulmonary failure complicating high-dose cytosine arabinoside therapy in acute leukemia. *Cancer* 1990; 65: 1079–1084

- [15] Chiche D, Bico JL, Bernaudin JF et al. Pulmonary edema and shock after high-dose aracytine-C for lymphoma; possible role of TNF-alpha and PAF. *Eur Cytokine Netw* 1993; 4: 147–151
- [16] Shearer P, Katz J, Bozeman P et al. Pulmonary insufficiency complicating therapy with high dose cytosine arabinoside in five pediatric patients with relapsed acute myelogenous leukemia. *Cancer* 1994; 74: 1953–1958
- [17] Salvucci M, Zanchini R, Molinari A et al. Lung toxicity following fludarabine, cytosine arabinoside and mitoxantrone (FLAN) treatment for acute leukemia. *Haematologica* 2000; 85: 769–770
- [18] Larouche G, Denault A, Prenovault J et al. Corticosteroids and serious cytarabine-induced pulmonary edema. *Pharmacotherapy* 2000; 20: 1396–1399
- [19] Briasoulis E, Pavlidis N. Noncardiogenic pulmonary edema: an unusual and serious complication of anticancer therapy. *Oncologist* 2001; 6: 153–161
- [20] Kopterides P, Lignos M, Mentzelopoulos S et al. Cytarabine-induced lung injury: case report. *Anticancer Drugs* 2005; 16: 743–745
- [21] Forghieri F, Luppi M, Morselli M et al. Cytarabine-related lung infiltrates on high resolution computerized tomography: a possible complication with benign outcome in leukemic patients. *Haematologica* 2007; 92: 85–90
- [22] Ulrichs F. Bronchopulmonale Dysplasie und Langzeitfolgen. *Pneumologie* 2016; 13: 51–57
- [23] Lamba JK. Genetic factors influencing cytarabine therapy. *Pharmacogenomics* 2009; 10: 1657–1674
- [24] Abraham A, Varatharajan S, Karathedath S et al. RNA expression of genes involved in cytarabine metabolism and transport predicts cytarabine response in acute myeloid leukemia. *Pharmacogenomics* 2015; 16: 877–890
- [25] Abraham A, Devasia AJ, Varatharajan S et al. Effect of cytosine arabinoside metabolizing enzyme expression on drug toxicity in acute myeloid leukemia. *Ann Hematol* 2015; 94: 883–885

## Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0833-1080>

Geburtsh Frauenheilk 2019; 79: 1164–1167

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York | ISSN 0016-5751

## Korrespondenzadresse

### Dr. med. Mara Schneider

Klinikum der Universität München  
Perinatalzentrum, Neonatologie der  
Kinderklinik an der Frauenklinik Maistr.  
Lindwurmstraße 4  
80337 München  
Mara.Schneider@med.uni-muenchen.de