

Periphere Neurotoxizität

Präventive Dosismodifikation

Im Rahmen der Chemotherapie maligner Tumoren können sich neurologische Nebenwirkungen manifestieren, wobei das periphere Nervensystem häufiger betroffen ist als das zentrale. Chemotherapiebedingte periphere Neuropathien gewinnen mit kontinuierlichen Fortschritten in der Behandlung maligner Erkrankungen und entsprechend steigender Lebenserwartung zunehmend an klinischer Bedeutung, zumal sie nach Absetzen des neurotoxischen Agens oft nicht vollständig reversibel sind und den Funktionszustand wie auch die Lebensqualität der betroffenen Patienten nachhaltig einschränken können.

Chemotherapeutika, die bei der Mehrzahl der behandelten Patienten eine CIPN als dosisbegrenzende Toxizität verursachen, sind Platinderivate, Vincaalkaloide, mikrotubuliaffine Substanzen, Proteasom-inhibitoren und antiangiogene Immunmodulatoren.

Die Art der neuropathischen Beschwerden und klinischen Symptome ist im Wesentlichen substanzspezifisch entsprechend dem pathogenetischen Mechanismus am peripheren Nervensystem.

» Typische Angriffspunkte am peripheren Nervensystem sind die distalen Abschnitte der längsten Nervenfasern

Typische Angriffspunkte neurotoxischer Pharmaka am peripheren Nervensystem sind die distalen Abschnitte der längsten Nervenfasern, wobei es zu einer primären Axonopathie mit sekundärer Ausbrei-

tung nach proximal im Sinne einer Dying-back-Neuropathie kommt. Eine hohe Vulnerabilität gegenüber toxischen Einflüssen weisen auch die Spinalganglienzellen auf, deren Schädigung eine Neuropathie nach sich zieht. Die exakte Pathophysiologie der CIPN-Entstehung ist allerdings im Einzelnen vielfach noch unbekannt [1]. Das Risiko einer CIPN ist erhöht, wenn infolge der malignen Grunderkrankung, wegen vorausgegangener Behandlungen oder aufgrund von Begleiterkrankungen (z. B. Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz) bereits eine Polyneuropathie (PNP) vorliegt. Die CIPN tritt oft mit Sensibilitätsstörungen in Erscheinung, die als sensible Reizerscheinungen (z. B. Kribbelmissempfindungen) und/oder sensible Defizite (Taubheitsgefühl) typischerweise im Zehenbereich oder an den Fingern beginnen und sich unter Einwirkung der toxischen Substanz verstärken. Dabei kommt es sowohl zu einer Intensitätszunahme als auch zu einer aszendierenden Ausbreitung der Beschwerden mit strumpf- und handschuhförmiger Begrenzung. Motorische Reizerscheinungen (z. B. Muskelkrämpfe) und/oder Defizite (Lähmungen) können ebenso wie Symptome von Seiten des autonomen Nervensystems (z. B. Störungen der Kreislaufregulation oder der Blasenfunktion) initial oder mit fortschreitender CIPN entstehen. Neuropathische Schmerzen von stechendem, brennendem oder dumpfem Charakter können sich bereits in einem frühen Stadium entwickeln. Sie gelten als Warnsignal hinsichtlich Auswirkung der CIPN auf die subjektive Befindlichkeit des Patienten. Im Allgemeinen bilden sich periphere neurotoxische Erscheinungen im Anschluss an die Che-

motherapie nach einer unterschiedlich langen Plateauphase vollständig oder partiell zurück.

Gemäß den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie leisten Anamnese und klinischer Befund den wichtigsten Beitrag zur Klassifikation einer PNP. Neurophysiologische Diagnostik ist im Rahmen der Basisuntersuchung und zur differenzialdiagnostischen Abgrenzung einer CIPN von peripheren Neuropathien anderer Ursache angezeigt.

» Die Elektroneurographie trennt axonale von demyelinisierenden Neuropathien

Mit Hilfe der Elektroneurographie lassen sich axonale von demyelinisierenden Neuropathien trennen.

Die weltweit führende Skala zur quantitativen Beurteilung der peripheren Neurotoxizität beruht auf den National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC). Ein präziseres, wenn auch zeitaufwendigeres Instrument stellt der Total Neuropathy Score (TNS) sowohl in der kompletten als auch der reduzierten (TNSr) und rein klinischen Version (TNSc) dar [2, 3]. Zur Erfassung der Lebensqualität im Verlauf einer CIPN wurde von der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) ein Fragebogen zur Patientenselbsteinschätzung entwickelt (QLQ-CIPN20), der sich in einer klinimetrischen Analyse bezüglich der sensiblen und motorischen Skala als reliabel und valide erwies [4, 5]. Alternativ wird die Neurotoxizitätsskala des Functional-Assessment-of-Cancer-Therapy/Gynecologic-

Oncology Group (FACT/GOG-Ntx)-Fragebogens für Patienten unter systemischer Chemotherapie angewandt [6]. In einer multizentrischen randomisierten Phase-III-Studie an Patientinnen mit Mammakarzinom unter Taxan-Therapie zeigte sich, dass die ärztlicherseits vorgenommene CIPN-Graduierung gemäß NCI-CTC den Schweregrad der CIPN im Vergleich zu den Patient-Neurotoxicity-Questionnaire (PNQ)-Scores unterschätzt [7].

Im Folgenden werden Inzidenz und Ausprägung der peripheren Neurotoxizität anhand der auf repräsentativen klinischen Studien basierenden Datenlage für Chemotherapeutika mit hohem neurotoxischem Risiko dargestellt.

Platinderivate

Cisplatin gilt als die Platinverbindung mit dem stärksten neurotoxischen Potenzial, die bei ca. 50% der behandelten Patienten eine CIPN verursacht, wenn eine Kumulativdosis von 300 mg/m² erreicht ist. Typischerweise handelt es sich um eine sensible Large-fiber-Neuropathie der oberen und unteren Extremitäten, die mit Kribbelparästhesien sowie Beeinträchtigung der Vibrations- und Lageempfindung einhergeht, nach 400–500 mg/m² bei der Mehrzahl der Patienten vorhanden ist, gelegentlich begleitet von einem Lhermitte-Zeichen und nach einer Gesamtdosis von 600 mg/m² von einer ausgeprägten sensiblen Ataxie [8]. Bei etwa einem Drittel der Patienten kommt es zu einer cisplatininduzierten Ototoxizität mit Tinnitus und Hörminderung. Die CIPN kann nach Beendigung der Cisplatin-Therapie auftreten und bis zu 6 Monate zunehmen (Coasting-Phänomen). Der Schweregrad ist unabhängig von der Cisplatin-Dosisintensität [1]. Der Anteil der Grad-3/4-Neurotoxizität liegt bei 10%. Die Kombination von Cisplatin mit Paclitaxel erhöht die Neurotoxizitätsrate [9]. Nach einer Plateauphase bildet sich die Cisplatinbedingte PNP mit Verzögerung und häufig inkomplett zurück [10]. Bei einer Nachbeobachtung von Hodenkarzinompatienten 4–21 Jahre (median 10,7 Jahre) nach cisplatinbasierter Chemotherapie wurden Parästhesien an den Händen oder Füßen in 29%, eine Hörminderung in 21% und Tinnitus in 22% beklagt [11].

Unter Carboplatin-Monotherapie entwickelt sich in 4–6% der Fälle eine sensible PNP, die typischerweise weniger schwer verläuft als unter Cisplatin und sich in der Altersgruppe >65 Jahre häufiger manifestiert. Ototoxische Nebenwirkungen sind unter Carboplatin in ca. 1% der Fälle anzutreffen und unter Oxaliplatin sehr ungewöhnlich.

» Unter Carboplatin-Monotherapie entwickelt sich in 4–6% der Fälle eine sensible PNP

Während oder innerhalb von 1- bis 2 Tagen nach Oxaliplatin-Applikation kommt es in 85–95% der Fälle zu akuten neurotoxischen Effekten in Form von kälteinduzierten Parästhesien und Dysästhesien distal an den Extremitäten, perioral oder laryngopharyngeal, bei bis zu 22% der behandelten Patienten zu gravierenden Symptomen mit Kieferspasmus, Faszikulationen, Crampi, Dysphagie und Dyspnoe. Das Risiko unter einer Oxaliplatin-Dosis von 85 mg/m² alle 2 Wochen ist niedriger als unter 130 mg/m² in 3-wöchigen Intervallen und eine Verlängerung der Infusionsdauer wirkt sich ebenfalls positiv aus [10]. Neben der durch Inhibition spannungsabhängiger Natriumkanäle vermittelten akuten Neurotoxizität induziert Oxaliplatin in Abhängigkeit von der Kumulativdosis bei 60–75% der Patienten eine chronische CIPN, die in bis zu 20% Grad 3/4 erreicht, im klinischen Spektrum weitgehend mit der cisplatinbedingten CIPN übereinstimmt und pathogenetisch ebenfalls auf einer Läsion der Spinalganglienzellen mit DNA-Adduktbildung beruht. Nach einer kumulativen Oxaliplatin-Dosis von 750–850 mg/m² liegt die CIPN-Inzidenz bei 82–93% mit einem Grad-3/4-Anteil von 12–34%. Während die akute Neurotoxizität im Allgemeinen weniger als 7 Tage anhält, ist mit einem Rückgang der chronischen CIPN innerhalb eines Jahres nach Absetzen von Oxaliplatin zu rechnen [1]. Allerdings kann eine sensible PNP in Korrelation zur kumulativ verabreichten Dosis auch nach mehr als 2 Jahren noch nachweisbar sein [12]. Höheres Lebensalter (>69 Jahre) scheint hinsichtlich Inzidenz und Schweregrad der akuten und chronischen Oxali-

platin-Neurotoxizität im Vergleich zur Altersgruppe der 50- bis 68-Jährigen kein signifikanter Risikofaktor zu sein [13]. Ein Cochrane-Review, basierend auf 29 randomisierten kontrollierten klinischen Studien und zwei publizierten Metaanalysen, kommt durch Auswertung der Daten von insgesamt 2906 Patienten zu dem Ergebnis, dass aufgrund der geringen Anzahl der Studienteilnehmer in den vorliegenden Studien, der unterschiedlichen Resultate in ähnlichen Studien und mangels objektiver Neuropathie-Messparameter keine der untersuchten Substanzen (Acetylcystein, Amifostin, Calcium und Magnesium, Diäthylthiocarbamat, Glutathion, Org 2766, Oxcarbazepin, Retinsäure, Vitamin E) die Neurotoxizität von Platinderivaten verhindert oder limitiert [14].

Mikrotubuliaffine Substanzen

Von den Vincaalkaloiden, die über eine Hemmung der Tubulinpolymerisation die Mikrotubuliformation und dadurch den axonalen Transport beeinträchtigen, sind Vincristin und Vindesin mit einer stärkeren Neurotoxizität behaftet als Vinblastin und Vinorelbin [8]. Eine vincristininduzierte PNP, charakterisiert durch distal symmetrische, oft schmerzhafte Parästhesien mit Hyperästhesie oder Taubheitsgefühl, bilateral abgeschwächtem Achillessehnenreflex und leichtgradigen distalen Paresen, entsteht gewöhnlich nach einer Kumulativdosis von 4–10 mg, eine hochgradige CIPN nach Applikation von 15–20 mg, gelegentlich mit Hirnnervenbeteiligung, wobei der N. oculomotorius am häufigsten betroffen ist. In mehr als einem Drittel der Fälle entwickelt sich eine autonome Neuropathie mit orthostatischer Hypotension, Obstipation bis hin zum paralytischen Ileus, Blasendysfunktion und Impotenz. Die Vincristin-Einzeldosis liegt bei 1,6 mg/m² und sollte bei einem Applikationsintervall von mindestens einer Woche 2 mg nicht überschreiten [1]. Ein Coasting wurde bei vincristinbedingten neuropathischen Beschwerden und Symptomen in 24% bzw. 30% beobachtet [15]. Bei milder Ausprägung ist die CIPN über Wochen bis Monate vollständig reversibel, in schweren Fällen bildet sie sich über Monate bis Jahre evtl. nur inkomplett zurück.

Hier steht eine Anzeige.



Von den Taxanen erscheint Paclitaxel stärker neurotoxisch als Docetaxel – mit einer CIPN-Inzidenz von 60% vs. 15% und einem CIPN-Beginn oberhalb einer Kumulativdosis von 1000 bzw. 370 mg/m² [16]. Aufgrund einer Mikrotubuli-Hyperstabilisierung kommt es zu axonalen Transportstörungen, resultierend in einer distal symmetrischen, mit brennenden Schmerzen assoziierten sensiblen PNP, die bei einer Paclitaxel-Einzeldosis von 250 mg/m² alle 3 Wochen in 20–35% Grad 3–4 erreicht, während dies bei Einzeldosen von maximal 200 mg/m² nur in 5–12% der Fall ist. Die CIPN-Rate ist bei einer Paclitaxel-Infusion über 3 h höher als bei Verabreichung über 24 h. Unter Docetaxel entwickelt sich eine Grad-3/4-CIPN in maximal 10% [1]. Neuropathische Beschwerden können bereits 24–72 h nach Paclitaxel-Gabe in höherer Dosierung auftreten. Nach Beendigung der Chemotherapie bilden sich die neuropathischen Symptome im Allgemeinen innerhalb von 3 Monaten zurück [9]. Eine durch albumingebundenes Paclitaxel in Nanopartikelformulierung (nab-Paclitaxel) induzierte sensible PNP ist ausgeprägter als unter Docetaxel und bildet sich schneller zurück als eine paclitaxelbedingte PNP [17].

» Von den Taxanen erscheint Paclitaxel stärker neurotoxisch als Docetaxel

Epothilone weisen ein ähnliches neurotoxisches Profil wie die Taxane auf, verursachen ebenfalls eine Axonopathie und darüber hinaus eine Läsion der Spinalganglienzellen. Zu den Epothilonen zählt Ixabepilon, dessen Neurotoxizitätsschwelle nach Gabe von 40 mg/m² erreicht wird. Dabei liegt die beobachtete CIPN-Inzidenz bei 75%, ein fortgeschrittenes Stadium der sensiblen PNP nach einer kumulativen Dosis von 120 bzw. 206 mg/m² ist in 12% bzw. 23% anzutreffen und eine motorische Beteiligung in 5%. Sagopilon, ein Epothilon-B-Derivat der 3. Generation, führt in bis zu 81,5% der Fälle zu einer sensiblen PNP mit einem Grad-3-Anteil von bis zu 16% [1, 9].

Eribulin, ein Inhibitor der Mikrotubulibildung aus der Substanzklasse der Ha-

Onkologe 2015 · 21:311–317 DOI 10.1007/s00761-014-2796-x
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

S. Koeppen

Periphere Neurotoxizität. Präventive Dosismodifikation

Zusammenfassung

Hintergrund. Periphere Nervenfunktionsstörungen sind eine häufige, nicht selten dosislimitierende Nebenwirkung im Verlauf einer Tumorbehandlung mit neurotoxischen Medikamenten. Der Schweregrad einer chemotherapieinduzierten peripheren Neuropathie (CIPN) hängt von der kumulativen Dosis und von der Dosisintensität des jeweiligen Chemotherapeutikums ab. Eine medikamentöse Prophylaxe oder kausale Therapie der CIPN steht bislang nicht zur Verfügung.

Ziel. Ziel des Beitrags ist eine Beschreibung der CIPN-Inzidenz und klinischen Präsentation sowie die Diskussion einer evidenzbasierten Dosismodifikation bei chemotherapeutischen Regimen, die ein hohes Neurotoxizitätsrisiko aufweisen.

Material und Methoden. Eine systematische Literaturrecherche wurde in PubMed und Medline durchgeführt sowie eine Auswertung relevanter Publikationen bis Oktober 2014 vorgenommen.

Ergebnisse. Eine quantitative und qualitative CIPN-Evaluation erfordert die kombinierte Erfassung von klinischen Parametern und

Patientenangaben mittels validierter Skalen. Nach Beendigung einer platinbasierten Chemotherapie kann die CIPN bis zu 6 Monate fortschreiten (Coasting-Phänomen). Eine höhergradige thalidomidinduzierte Neuropathie ist nur in 25% der Fälle vollständig reversibel. Die konsequente Umsetzung einer spezifischen Bortezomib-Dosismodifikationsstrategie, validiert in einer Phase-III-Studie, verbessert die Prognose einer bortezomibbedingten peripheren Neuropathie ohne Wirkverlust der antineoplastischen Therapie.

Schlussfolgerung. Die Prävention einer fortgeschrittenen peripheren Neuropathie durch frühzeitige Dosisanpassung bei Manifestation neurotoxischer Symptome ist gegenwärtig die einzig wirksame Methode im CIPN-Management.

Schlüsselwörter

Chemotherapieinduzierte periphere Neuropathie · Kumulativdosis · Coasting-Phänomen · Dosisintensität · Prävention

Peripheral neurotoxicity. Preventive dosage modification

Abstract

Background. Peripheral nerve dysfunction is a common and frequently dose-limiting side effect in the course of tumor treatment with neurotoxic drugs. The severity of chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) is related to the cumulative dose and dose intensity of the causative agent. Neither medical prophylaxis nor specific treatment of CIPN is available.

Objective. This article describes the incidence and clinical presentation of CIPN and discusses evidence-based dosage modification of chemotherapy regimens using agents associated with a high neurotoxic risk.

Material and methods. A systematic literature search in PubMed and Medline was performed to review relevant articles published up to October 2014.

Results. Quantitative and qualitative evaluation of CIPN requires a combined assessment of clinical parameters and patient-report-

ed outcome measures by means of validated scales. Following discontinuation of platinum-based chemotherapy, CIPN can progress for up to 6 months (coasting). Advanced stages of thalidomide-induced CIPN are fully reversible in only 25% of patients. Adherence to a specific dosage modification strategy validated in a phase III trial improves the outcome of bortezomib-associated peripheral neuropathy without adversely affecting the efficacy of antineoplastic therapy.

Conclusion. Currently, prevention of advanced CIPN by early dosage adjustment at the onset of neurotoxic signs is the only effective approach in the management of CIPN.

Keywords

Chemotherapy-induced peripheral neuropathy · Cumulative dose · Coasting · Dose intensity · Prevention

lichondrine, bewirkt unter Monotherapie bei metastasiertem Mammakarzinom in 35% eine PNP mit einem Grad-3/4-Anteil von 8% und konsekutivem Therapieabbruch in 5% [18].

Proteasominhibitoren

Bortezomib, ein Boronsäure-Dipeptid und selektiver, reversibler 26-S-Proteasominhibitor, ist durch eine dosislimitie-

rende periphere Neurotoxizität gekennzeichnet, die bei 37% der Patienten typischerweise als axonale sensible beinbetonte Neuropathie oft mit neuropathischen Schmerzen in Erscheinung tritt, meist im 5. Chemotherapiezyklus bzw. nach Verabreichung einer kumulativen Bortezomib-Dosis von ca. 26 mg/m². In 10% geht sie mit motorischen Symptomen und in 12% mit einer orthostatischen Hypotonie als Ausdruck einer Dysautonomie einher [19]. In der Mehrzahl der Fälle bildet sie sich nach Beendigung der Chemotherapie innerhalb von 3- bis 4 Monaten zurück [20]. Anhand neurophysiologischer und histopathologischer Befunde lässt sich die bortezomibinduzierte PNP als axonale Degeneration insbesondere afferenter „small fibers“ mit schwerpunktmäßiger Affektion der nichtmyelinisierten C-Fasern charakterisieren. Als pathogenetische Grundlage wird eine Akkumulation von Ubiquitin-Protein-Konjugaten in Spinalganglienzellen mit dadurch bedingter Transkriptions- und Translationshemmung angenommen [21]. Im Rahmen klinischer Studien wurde die verabreichte Bortezomib-Kumulativedosis als einziger signifikanter Prädiktor für eine CIPN identifiziert und eine Dosismodifikation gemäß dem vom NCI vorgeschlagenen Algorithmus als effektivste Methode zur Verringerung der CIPN nachgewiesen. Die Evaluation der spezifischen Bortezomib-Dosismodifikationsstrategie zeigt die Rückbildungsfähigkeit einer symptomatischen CIPN in 68% vs. 57% bei Patienten ohne Dosisanpassung innerhalb eines medianen Beobachtungszeitraums von 110 Tagen ohne Beeinträchtigung der onkologischen Wirksamkeit [22]. Eine Verringerung der Bortezomib-Dosisintensität durch Applikation einmal anstatt zweimal pro Woche senkt die CIPN-Inzidenz unabhängig vom Lebensalter des Patienten und ohne signifikanten onkologischen Wirkverlust [23]. Eine weitere Option zur Reduktion der peripheren Neurotoxizität stellt die subkutane anstelle der intravenösen Bortezomib-Verabreichung dar [24].

Die CIPN-bedingte Einschränkung der Lebensqualität resultiert vorrangig aus neuropathischen Schmerzen. Patienten mit bortezomibinduziertem neuropathischem Schmerz weisen bei der quantitativen Sensibilitätsprüfung erhöhte kuta-

Hier steht eine Anzeige.

 Springer

ne Wahrnehmungsschwellen für Berührung, Wärme und Hitzeschmerz sowie eine verminderte Spitzstumpfdiskrimination auf; außerdem klagen sie vermehrt über Kälteschmerz.

» Es liegt eine Dysfunktion sämtlicher sensibler Fasertypen vor

Somit liegt eine Dysfunktion sämtlicher sensibler Fasertypen (A- β , A- δ , C-Fasern) vor [25]. Bei einer CIPN Grad 1 mit Schmerzen oder einer CIPN Grad 2 sollte die Bortezomib-Dosis auf 1,0 mg/m² verringert, bei einer CIPN Grad 2 mit Schmerzen oder einer CIPN Grad 3 die Therapie bis zum Abklingen der Neuropathie unterbrochen und dann in einer Dosierung von 0,7 mg/m² ggf. wieder begonnen werden. Im Falle einer CIPN Grad 4 ist Bortezomib abzusetzen [26]. Die Remission der CIPN kann sich über einen längeren Zeitraum von bis zu 1,7 Jahre erstrecken und Residualsymptome hinterlassen [27].

Neben der peripheren Neurotoxizität kann Bortezomib in seltenen Fällen eine immunvermittelte, trotz Beendigung der Chemotherapie fortschreitende, vorwiegend motorische PNP vom demyelinisierenden oder gemischt demyelinisierend-axonalen Schädigungstyp hervorrufen. Diese geht im Sinne einer akuten bzw. subakuten Polyradikuloneuritis mit einer zytoalbuminären Dissoziation im Liquor einher und spricht auf eine immunmodulatorische Therapie an [28].

Carfilzomib, ein irreversibler Proteasominhibitor der 2. Generation, zeichnet sich in den bisherigen klinischen Studien im Vergleich zu Bortezomib durch eine wesentlich geringere Neurotoxizität aus (7% Grad 1/2, 2% Grad 3/4; [29]).

Antiangiogene Immunmodulatoren

Thalidomid, ein Glutaminsäurederivat, entfaltet seinen komplexen, bislang nicht vollständig entschlüsselten Wirkmechanismus über eine Beeinflussung der intrazellulären Signaltransduktion. Die Angaben zur Inzidenz der thalidomidinduzierten PNP, bei der es sich um eine distal beginnende Axonopathie mit Dying-back-

Progression handelt, variieren in der Literatur zwischen 10% und 83%. Unter Thalidomid kommt es bei >75% der Patienten zu einer Sedierung und bei 80–90% zu einer Obstipation als Ausdruck einer autonomen Neuropathie. Als empfindlichster elektrophysiologischer Parameter hinsichtlich einer CIPN gilt eine Amplitudenreduktion sensibler Nervenaktionspotenziale von >50% bei sequenzieller Untersuchung. Das Neurotoxizitätsrisiko steigt dosisabhängig oberhalb einer applizierten Thalidomid-Gesamtdosis von 20 g, unterhalb dieser Schwelle liegt es bei ca. 10% [30]. Zur Vermeidung neurotoxischer Nebenwirkungen wird gemäß der Europäischen Lizenz eine Beschränkung auf 12 Therapiezyklen à 6 Wochen bei einer Thalidomid-Tagesdosis von 200 mg empfohlen. Thalidomid-Dosierungen von >400 mg/Tag sind in ca. einem Drittel der Fälle mit einer Grad-3-Neurotoxizität assoziiert [31]. Konsensus-Empfehlungen sehen für eine CIPN Grad 1 ein klinisches Monitoring des Patienten und eine Thalidomid-Dosisreduktion von bis zu 50% bei Verschlechterung der Symptomatik vor, im Falle einer CIPN Grad 2 eine Dosisreduktion von bis zu 50% oder eine Therapieunterbrechung. Der Patient bleibt unter neurologischer Überwachung, und eine Fortsetzung der Thalidomid-Behandlung kann in halber Dosierung erst nach Rückgang der Neuropathie zumindest auf eine CIPN Grad 1 und nur bei günstiger Nutzen-Risiko-Relation erfolgen. Bei einer CIPN Grad 3/4 ist das Präparat abzusetzen [32]. Nach 10-jähriger Erfahrung mit Thalidomid in der Behandlung des multiplen Myeloms kann konstatiert werden, dass das CIPN-Risiko unter Kombinationstherapie größer ist als unter Thalidomid-Monotherapie und dass ein sofortiges Abdosieren oder Absetzen von Thalidomid den Schweregrad der Neuropathie verringert, wenn Parästhesien durch zusätzliches Auftreten von Schmerzen oder motorischen Defiziten kompliziert werden [33]. Die Beendigung der Therapie erhöht die Rückbildungswahrscheinlichkeit einer thalidomidinduzierten PNP, die im Initialstadium meist innerhalb von 3 Wochen abklingt, im fortgeschrittenen Stadium dagegen äußerst langsam (innerhalb von 4-

bis 6 Jahren) und nur in ca. 25% der Fälle vollständig reversibel ist [34].

» Lenalidomid besitzt deutlich geringere neurotoxische Nebenwirkungen als Thalidomid

Lenalidomid ist ein 4-Amino-Glutamyl-Analogon von Thalidomid mit einer wesentlich höheren T-Zell- und Natural-Killer-Cell-stimulierenden sowie TNF- α -hemmenden Aktivität, jedoch mit deutlich geringeren neurotoxischen Nebenwirkungen als Thalidomid [35]. Lenalidomid hat ebenfalls eine antiinflammatorische und antiangiogene Wirkungskomponente. Es wird beim multiplen Myelom in einer Tagesdosis von 15–25 mg jeweils für 21 Tage im Rahmen von 28-Tage-Zyklen verabreicht. Die Kombination Lenalidomid/Dexamethason erscheint hinsichtlich Responderaten, Überleben und Toxizität der Kombination Thalidomid/Dexamethason mit einer Ansprechrate von 80,3 vs. 61,2%, einem progressionsfreien Überleben von 27,4 vs. 17,2 Monaten und einer Grad-3/4-PNP von 0,9 vs. 10,4% überlegen [36].

Fazit für die Praxis

- Zur Frühdiagnose und umfassenden Beurteilung einer CIPN sollten im klinischen Alltag wie auch unter Studienbedingungen Neurotoxizitätsskalen, die eine differenzierte und reliable quantitative Erfassung CIPN-bedingter Funktionseinschränkungen erlauben, in Kombination mit CIPN-spezifischen patientenbasierten Skalen eingesetzt werden.
- Zur Vermeidung einer höhergradigen CIPN, die sich langsamer und nicht selten unvollständig zurückbildet, ist es erforderlich, eine etwaige vor Einleitung einer potenziell neurotoxischen Chemotherapie vorhandene PNP zu erkennen und erste Anzeichen einer CIPN, insbesondere wenn sie mit neuropathischen Schmerzen einhergeht, zum Anlass zu nehmen, die bisherige Behandlung individuell zu verändern. Dies impliziert eine Befragung und ggf. neurologische Untersuchung des Patienten nach jedem Chemothe-

rapiezyklus unter einem Behandlungsregime mit hohem CIPN-Risiko.

- Standardisierte Therapieverfahren stehen für die CIPN bisher nicht zur Verfügung. Somit haben präventive Strategien höchste Relevanz. Dazu zählt neben Dosisanpassungsalgorithmen die Identifikation von CIPN-Risikofaktoren. Symptomatische Behandlungsansätze umfassen die medikamentöse Kontrolle von Parästhesien und neuropathischen Schmerzen.

Korrespondenzadresse



Dr. S. Koeppen
Klinik für Neurologie,
Universitätsklinikum Essen
Hufelandstraße 55,
45122 Essen
susanne.koeppen@uni-
essen.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. S. Koeppen hat Honorare für wissenschaftliche Vorträge von Janssen-Cilag GmbH und Deutsche Rentenversicherung Bund, finanzielle Unterstützung wissenschaftlicher Projekte von Glaxo Smith Kline und Reisekostenübernahme durch Roche Pharma AG, Pfizer, Grifols Deutschland GmbH, Medac GmbH und Actelion Pharmaceuticals GmbH erhalten.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

- Miltenburg NC, Boogerd W (2014) Chemotherapy-induced neuropathy: a comprehensive survey. *Cancer Treat Rev* 40(7):872–882 (Epub 2014/05/17)
- Cavaletti G, Jann S, Pace A et al (2006) Multi-center assessment of the total neuropathy score for chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity. *J Peripher Nerv Syst* 11(2):135–141 (Epub 2006/06/22)
- Cavaletti G, Frigeni B, Lanzani F et al (2007) The total neuropathy score as an assessment tool for grading the course of chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: comparison with the National Cancer Institute-Common Toxicity Scale. *J Peripher Nerv Syst* 12(3):210–215 (Epub 2007/09/18)
- Postma TJ, Aaronson NK, Heimans JJ et al (2005) The development of an EORTC quality of life questionnaire to assess chemotherapy-induced peripheral neuropathy: the QLQ-CIPN20. *Eur J Cancer* 41(8):1135–1139 (Epub 2005/05/25)
- Lavoie Smith EM, Barton DL, Qin R et al (2013) Assessing patient-reported peripheral neuropathy: the reliability and validity of the European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-CIPN20 Questionnaire. *Qual Life Res* 22(10):2787–2799 (Epub 2013/04/02)
- Calhoun EA, Welshman EE, Chang CH et al (2003) Psychometric evaluation of the Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity (Fact/GOG-Ntx) questionnaire for patients receiving systemic chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 13(6):741–748 (Epub 2003/12/17)
- Shimozuma K, Ohashi Y, Takeuchi A et al (2009) Feasibility and validity of the Patient Neurotoxicity Questionnaire during taxane chemotherapy in a phase III randomized trial in patients with breast cancer: N-SAS BC 02. *Support Care Cancer* 17(12):1483–1491 (Epub 2009/03/31)
- Windebank AJ, Grisold W (2008) Chemotherapy-induced neuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 13(1):27–46 (Epub 2008/03/19)
- Argyriou AA, Kyritsis AP, Makatsoris T, Kalofonos HP (2014) Chemotherapy-induced peripheral neuropathy in adults: a comprehensive update of the literature. *Cancer Manag Res* 6:135–147 (Epub 2014/03/29)
- Amptoulach S, Tsavaris N (2011) Neurotoxicity caused by the treatment with platinum analogues. *Chemother Res Pract* 2011:843019 (Epub 2012/02/09)
- Brydoy M, Oldenburg J, Klepp O et al (2009) Observational study of prevalence of long-term Raynaud-like phenomena and neurological side effects in testicular cancer survivors. *J Natl Cancer Inst* 101(24):1682–1695 (Epub 2009/11/27)
- Park SB, Lin CS, Krishnan AV et al (2011) Long-term neuropathy after oxaliplatin treatment: challenging the dictum of reversibility. *Oncologist* 16(5):708–716 (Epub 2011/04/12)
- Argyriou AA, Briani C, Cavaletti G et al (2013) Advanced age and liability to oxaliplatin-induced peripheral neuropathy: post hoc analysis of a prospective study. *Eur J Neurol* 20(5):788–794 (Epub 2012/12/21)
- Albers JW, Chaudhry V, Cavaletti G, Donehower RC (2014) Interventions for preventing neuropathy caused by cisplatin and related compounds. *Cochrane Database Syst Rev* 3:CD005228 (Epub 2014/04/02)
- Verstappen CC, Koeppen S, Heimans JJ et al (2005) Dose-related vincristine-induced peripheral neuropathy with unexpected off-therapy worsening. *Neurology* 64(6):1076–1077 (Epub 2005/03/23)
- Cavaletti G, Alberti P, Frigeni B et al (2011) Chemotherapy-induced neuropathy. *Curr Treat Options Neurol* 13(2):180–190 (Epub 2010/12/31)
- Kudlowitz D, Muggia F (2013) Defining risks of taxane neuropathy: insights from randomized clinical trials. *Clin Cancer Res* 19(17):4570–4577 (Epub 2013/07/03)
- Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D et al (2011) Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet* 377(9769):914–923 (Epub 2011/03/08)
- Mohty B, El-Cheikh J, Yakoub-Agha I et al (2010) Peripheral neuropathy and new treatments for multiple myeloma: background and practical recommendations. *Haematologica* 95(2):311–319 (Epub 2010/02/09)
- Schiff D, Wen PY, Bent MJ van den (2009) Neurological adverse effects caused by cytotoxic and targeted therapies. *Nat Rev Clin Oncol* 6(10):596–603 (Epub 2009/08/27)
- Casafont I, Berciano MT, Lafarga M (2010) Bortezomib induces the formation of nuclear poly(A) RNA granules enriched in Sam68 and PABPN1 in sensory ganglia neurons. *Neurotox Res* 17(2):167–178 (Epub 2009/07/18)
- Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW et al (2009) Reversibility of symptomatic peripheral neuropathy with bortezomib in the phase III APEX trial in relapsed multiple myeloma: impact of a dose-modification guideline. *Br J Haematol* 144(6):895–903 (Epub 2009/01/28)
- Bringhen S, Larocca A, Rossi D et al (2010) Efficacy and safety of once-weekly bortezomib in multiple myeloma patients. *Blood* 116(23):4745–4753 (Epub 2010/09/03)
- Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S et al (2011) Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncol* 12(5):431–440 (Epub 2011/04/22)
- Cata JP, Weng HR, Burton AW et al (2007) Quantitative sensory findings in patients with bortezomib-induced pain. *J Pain* 8(4):296–306 (Epub 2006/12/19)
- Palumbo A, Gay F (o J) How to treat elderly patients with multiple myeloma: combination of the rapy or sequencing. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009:566–577 (Epub 2009/12/17)
- Cavaletti G, Jakubowiak AJ (2010) Peripheral neuropathy during bortezomib treatment of multiple myeloma: a review of recent studies. *Leuk Lymphoma* 51(7):1178–1187 (Epub 2010/05/26)
- Ravaglia S, Corso A, Piccolo G et al (2008) Immune-mediated neuropathies in myeloma patients treated with bortezomib. *Clin Neurophysiol* 19(11):2507–2512 (Epub 2008/10/03)
- Jain S, Diefenbach C, Zain J, O'Connor OA (2011) Emerging role of carfilzomib in treatment of relapsed and refractory lymphoid neoplasms and multiple myeloma. *Core Evid* 6:43–57 (Epub 2011/06/10)
- Cavaletti G, Beronio A, Reni L et al (2004) Thalidomide sensory neurotoxicity: a clinical and neurophysiological study. *Neurology* 62(12):2291–2293 (Epub 2004/06/24)
- Barlogie B, Shaughnessy J, Tricot G et al (2004) Treatment of multiple myeloma. *Blood* 103(1):20–32 (Epub 2003/09/13)
- Palumbo A, Davies F, Kropff M et al (2010) Consensus guidelines for the optimal management of adverse events in newly diagnosed, transplant-ineligible patients receiving melphalan and prednisone in combination with thalidomide (MPT) for the treatment of multiple myeloma. *Ann Hematol* 89(8):803–811 (Epub 2010/03/17)
- Palumbo A, Facon T, Sonneveld P et al (2008) Thalidomide for treatment of multiple myeloma: 10 years later. *Blood* 111(8):3968–3977 (Epub 2008/02/05)
- Delforge M, Blade J, Dimopoulos MA et al (2010) Treatment-related peripheral neuropathy in multiple myeloma: the challenge continues. *Lancet Oncol* 11(11):1086–1095 (Epub 2010/10/12)
- Kotla V, Goel S, Nischal S et al (2009) Mechanism of action of lenalidomide in hematological malignancies. *J Hematol Oncol* 2:36 (Epub 2009/08/14)
- Gay F, Hayman SR, Lacy MQ et al (2010) Lenalidomide plus dexamethasone versus thalidomide plus dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma: a comparative analysis of 411 patients. *Blood* 115(7):1343–1350 (Epub 2009/12/17)