

# Polyneuropathien nach Chemotherapie

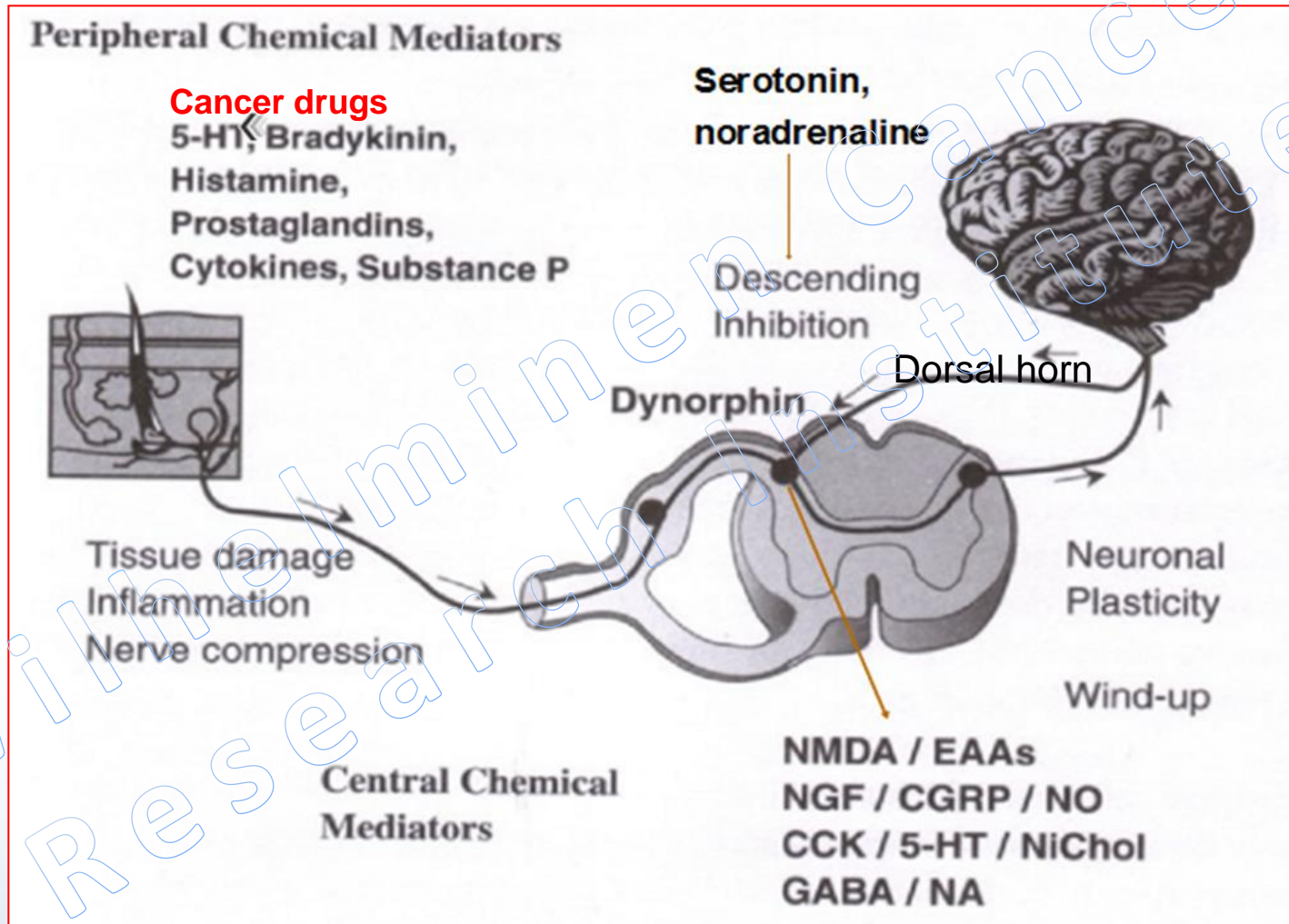
---

**Prof. Heinz Ludwig**

**Wilhelminen Krebsforschungsinstitut**

**Wilhelminenspital, Wien**

# Pathophysiologie neuropathischer Schmerzen



# Krebsmedikamente, die Neuropathische Schmerzen verursachen können

- **Cisplatin**
- **Taxol**
- **Oxaliplatin**
- **Vincristin**
- **Bortezomib**
- **Thalidomid**
- **Novel drugs (TKIs)**

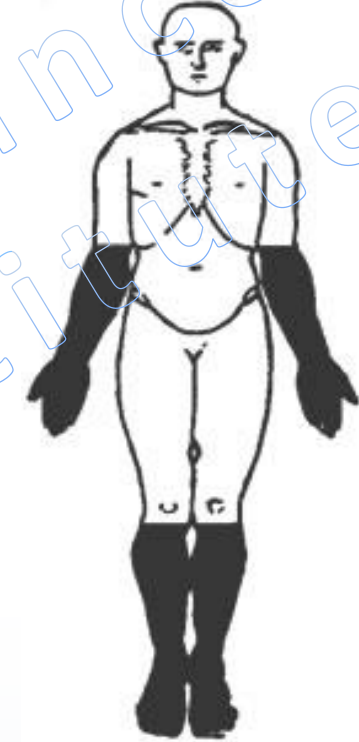
Wilhelminen Cancer Research Institute

# Symptome

- **Parästhesien (abnorme schmerzhaft empfindungen)**
- **Schwäche, verminderte Koordinationsfähigkeit**
- **Sensibilitätsstörung**
- **Fokale autonome Dysregulation (Schwellungen, Hautveränderungen, Schwitzen)**
- **Systemische autonome Dysregulation**
  - **Schmerz (bei einigen Patienten als einziges Phänomen zu beobachten)**
  - **Motorische und trophische Veränderungen - Ausdünnung der Haut, Atrophie der Muskeln**

# Symptome einer Thalidomid-induzierten PNP

- **Sensorisch**
  - Verlust von Tast- und/oder Schmerzempfindung
  - Erhöhte Reizempfindlichkeit
  - Bamstige, Prickelnde Sensationen
  - Verlust von Reflexen, Gangstörungen
  - Neuropathischer Schmerzen
  
- **Motorisch**
  - Schwäche
  - Tremor
  
- **Autonom**
  - Bradycardie
  - Hypotension
  - Obstipation
  - Impotenz



- **Sensory (dorsal root ganglia) nervous system at**  
 ↑ risk for toxic effects due to better perfusion

# Cisplatin-induzierte Neuropathie

- **Dosis-abhängig**
- **Dysästhesien, Parästhesien**
- **Verminderung der Sehnenreflexe**
- **Verminderung der Vibrationsempfindung**
- **Verlust an ‚large-diameter‘ (marklose) Fasern**
- **Degeneration von Axonen und Myelinscheiden**

# Randomisierte Studien zur Prävention/Behandlung einer Cisplatin-induzierten Neuropathie

## PRÄVENTION

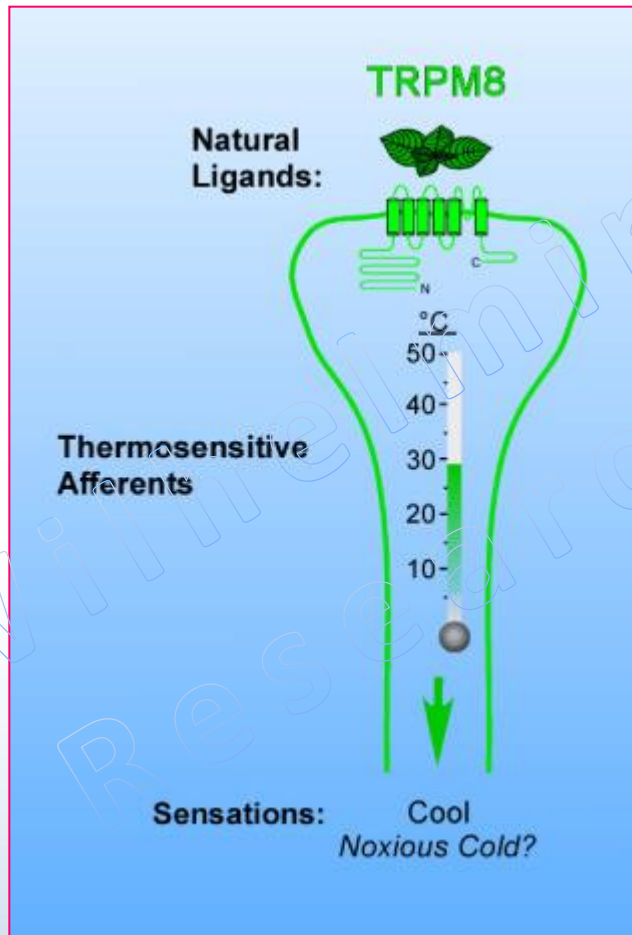
Substance	Authors	# of Patients	Active substance	Controll/ Placebo	Significance P
Vitamin E	Pace 2007	81	Neuropathy score ↓	Neuropathy score ↑	< 0.05
Calcium/ Magnesium	Nikcevich 2008	104	22%	41%	= 0.04
Glutamin	Wang 2007	86	17%	39%	na
Glutathion	Smyth 1997	152	31%	75%	< 0.033

## BEHANDLUNG (Placebo kontrollierte Studien)

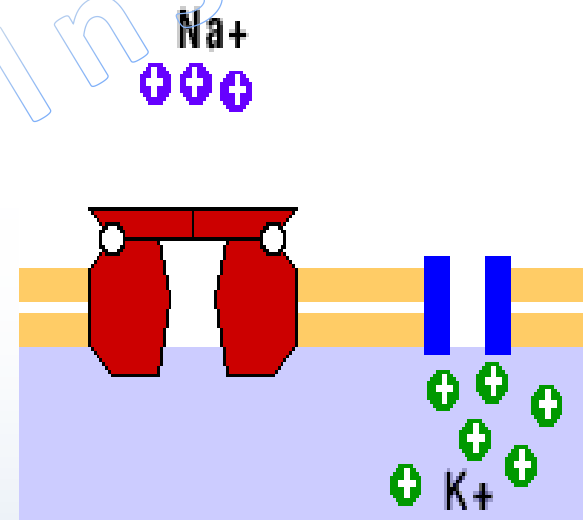
Not effective	Nortriptylin Amitriptyline	Gapapentin Lamotrogen	Glutamin Xaliproden
---------------	-------------------------------	--------------------------	------------------------

# Oxaliplatin-induzierter Kälteschmerz

Kälteinduzierte Dysästhesie, Krämpfe Motor Mund, Schlund, Arme, NLG normal



Übererregbarkeit des Thermorezeptors  
K Ausstrom, Na Einstrom



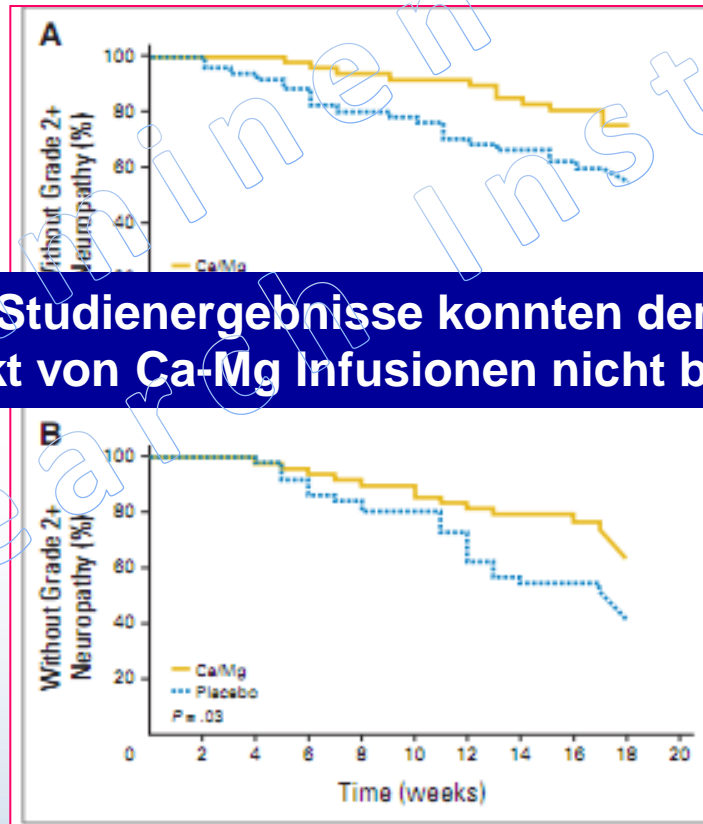


# Ca<sup>++</sup> und Mg<sup>++</sup> Infusionen reduzieren das Risiko für Oxaliplatin-induzierte neuropathische Beschwerden



1g Ca Gluconate + 1g Mg Sulfate/100ml p.inf. (30Min)  
before and after Oxaliplatin

Placebo



CTC scale

Neue Studienergebnisse konnten den positiven Effekt von Ca-Mg Infusionen nicht bestätigen

Oxaliplatin specific neurotoxicity scale

# Venlafaxin\* vermindert Oxaliplatin-induzierte neuropathischen Beschwerden

Substanz	Anzahl Patienten	Venlafaxin	Placebo	Signifikanz
Beschwerden	49	5.3%	31.3%	0.03

Mean score variations	Venlafaxine	Placebo	<i>P</i> <sup>a</sup>
Q10—pain triggered by cold	-0.59	-0.05	0.06
Q11—pins and needles	-1.39	-0.26	<0.001
Q12—tingling	-0.98	-0.67	0.25
Q11 + Q12	-2.42	-0.83	<0.001
Q14—worst daily pain	-0.6	+0.43	<0.001
Q16—functional impairment in ADL	-0.67	+0.69	<0.001

\*Efectin

# Chemobrain

- **Denkstörung**
- **Konzentrationsschwierigkeiten**
- **Wortfindungsschwierigkeiten**
- **Schwierigkeiten, neue Fähigkeiten zu erwerben**
- **Schwierigkeiten beim Multitasking**
- **Müdigkeit**
- **Benommenheit**
- **Kurze Aufmerksamkeitsspanne**
- **Eingeschränktes Kurzzeitgedächtnis**
- **Verlangsamung, auch bei Routine-Tätigkeiten**
- **Gedächtnisstörung**

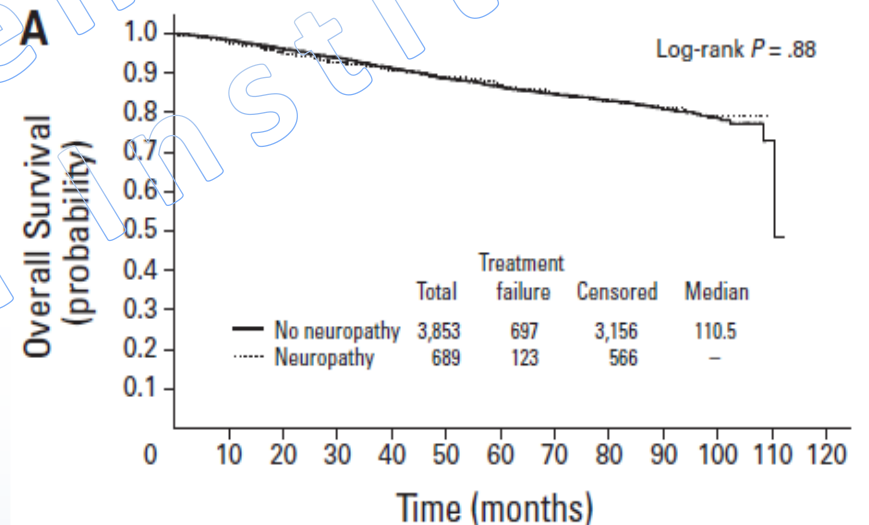


# Risikofaktoren für durch Taxane induzierte PNP und Überleben von Patienten mit und ohne PNP

## Risikofaktoren für eine Taxan-induzierte PNP

	Alle Patienten		
	OR	95% CI	P
Alter	1.0	0.98 to 1.01	.354
Fettleibigkeit	1.15	0.98 to 1.35	.095
Schwarze vs Andere Rasse	1.22	0.93 to 1.60	.145
Prämenopausal vs Postmenopausal	0.77	0.61 to 0.97	.025

## Taxan-induzierte PNP und Überleben



# Bortezomib-induzierte PNP

## Vorwiegend sensorisches Neuropathie

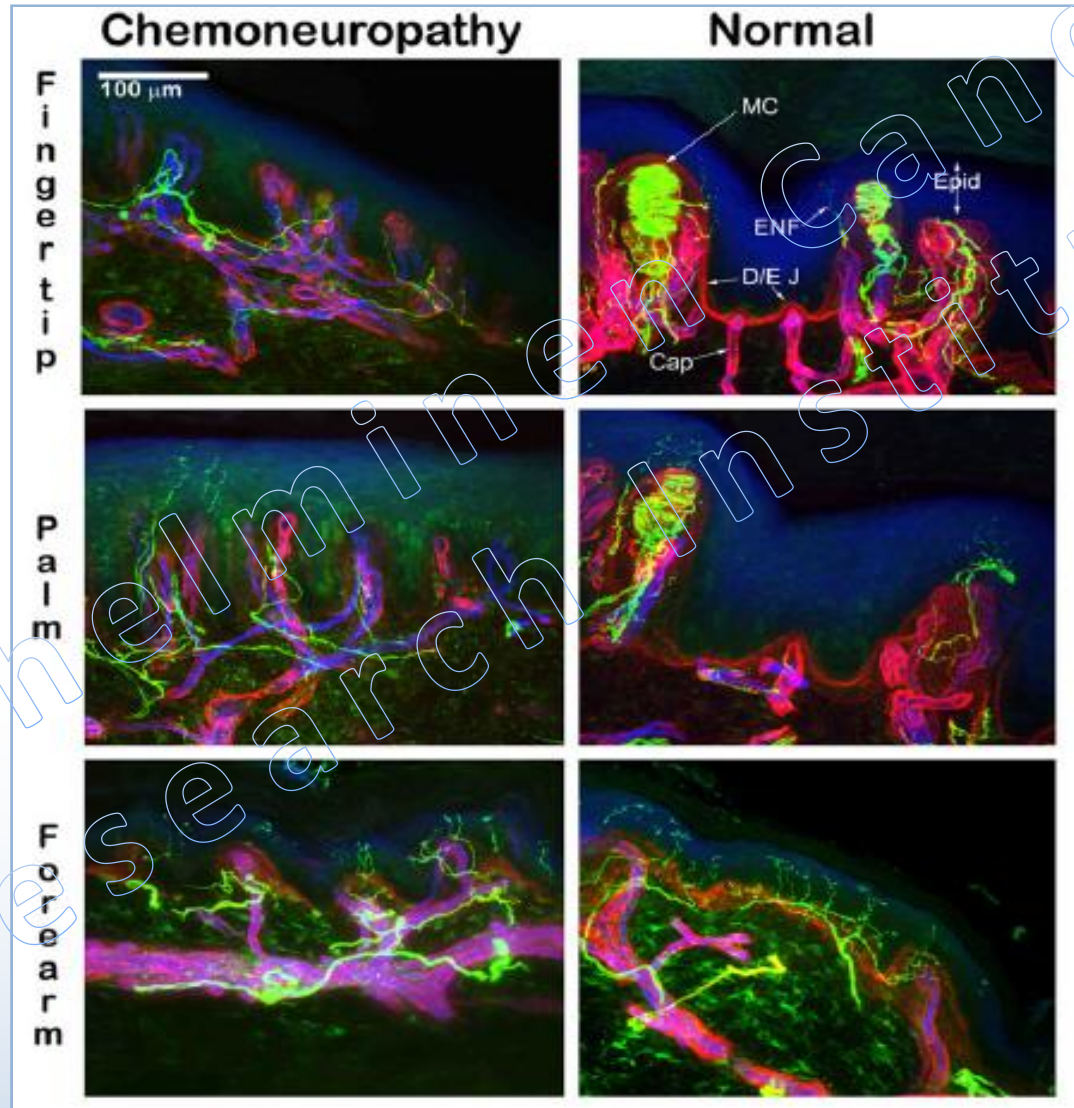
- **Taubheitsgefühl, Kribbeln, Nadelstichempfindung, UE, Füße**
- **Schmerzhafte PNP**
  - **Brennend, stechend, veränderte Hitze und Kälte Empfindung**
  - **Fußsohlen, Zehen, seltener Fingerspitzen, Handflächen**

**Motorische Symptome sind seltener**

**Autonomische Dysfunktion**

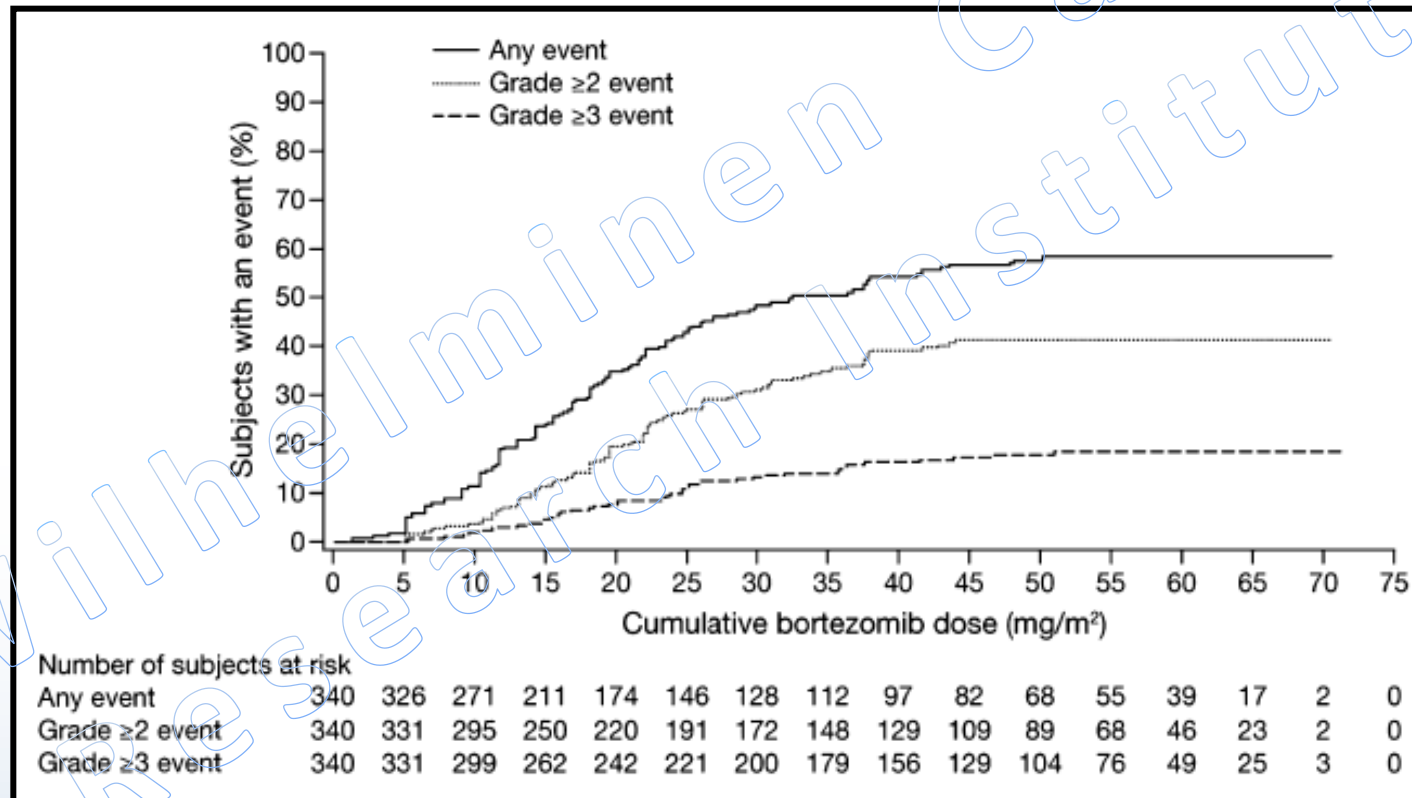
- **Orthostase, GI Nebenwirkungen**

# Bortezomib Therapie führt zur Rarefizierung der kleinen Fasern und der Meissner'schen Körperchen

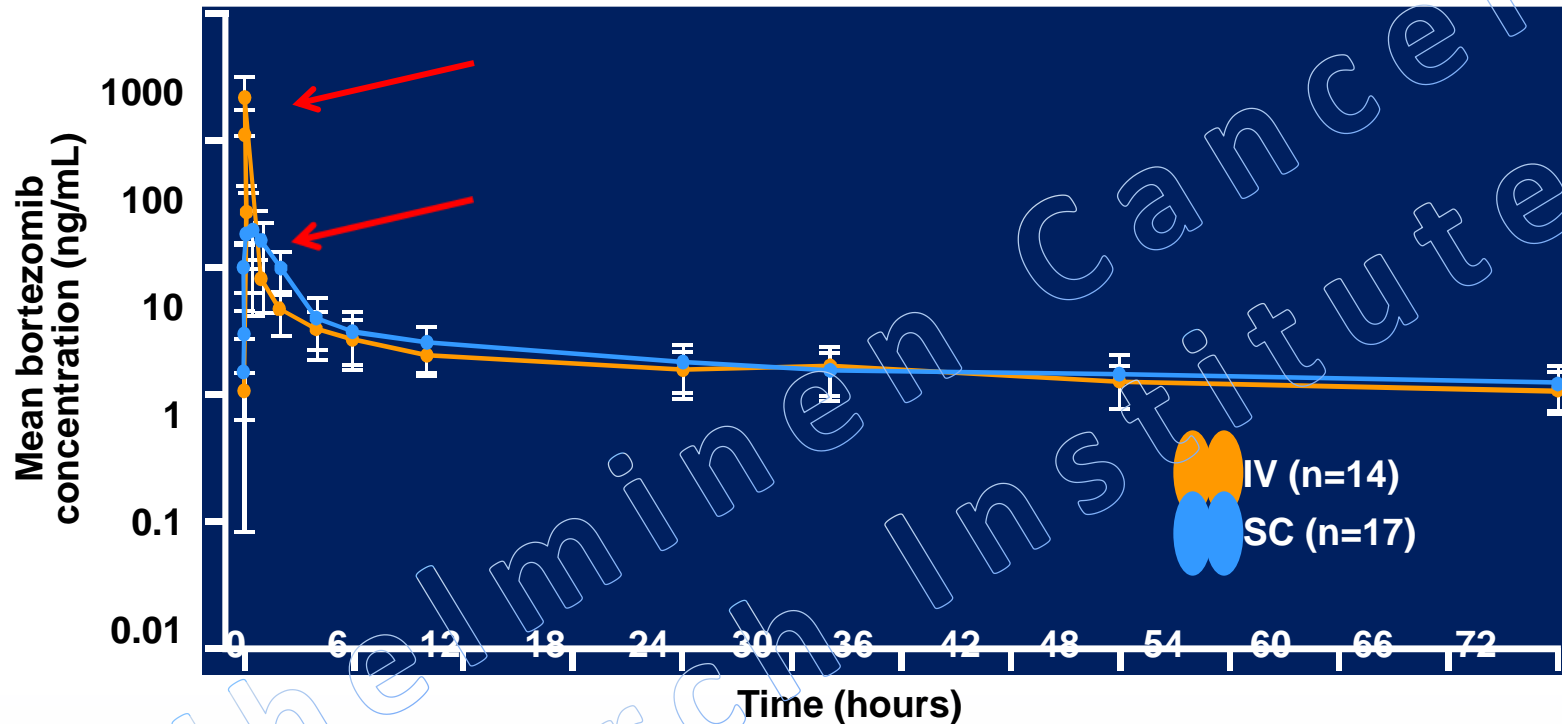


## Bortezomib-induzierte PNP

Beginn etwa nach 2-3 Therapiemonaten, Maximum um den 5 Zyklus, gefolgt von einem Plateau (bei vielen Patienten kein kumulativer Effekt)



# Verminderung des Risikos für eine Bortezomib-induzierte PNP durch Wechsel von i.v. zu s.c. Verabreichung



Parameter	Bortezomib IV		Bortezomib SC	
$C_{max}$ (ng/mL), mean (SD)	223 (101)		20.4 (8.87)	
$AUC_{last}$ (ng.h/mL), median (range)	151 (42.9)		155 (56.8)	
Peripheral Neuropathy	All grades	Grade $\geq 3$	All grades	Grade $\geq 3$
	53%	16%	38%	6%



# Reduktion der Inzidenz der Bortezomib-induzierten PNP durch Verlängerung des Behandlungsintervalls

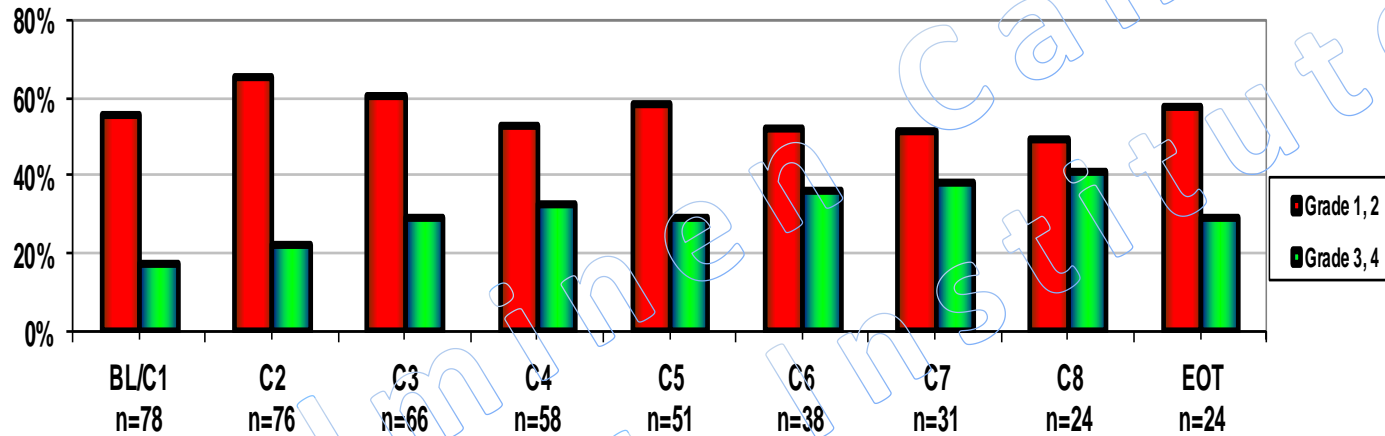
Parameter	Bortezomib 2 x/Woche	Bortezomib 1 x/Woche
PFS @ 2 Jahre	56%	58%
PNP jeder Grad	43%	21%
PNP Grad 3/4	14%	2%
Gesamtdosis	41 mg/m <sup>2</sup>	40 mg/m <sup>2</sup>

# Genetische Prädisposition für Bortezomib- und Vincristin-induzierte PNP

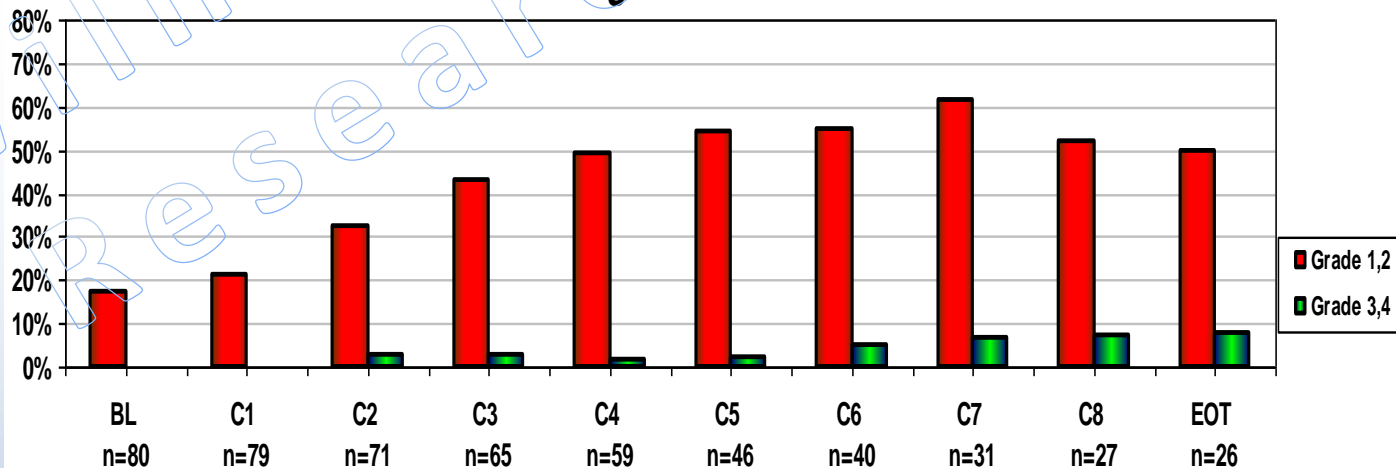
Gene name	Gene description	Factor difference in expression	p value	
<b>Grade 2-4 peripheral neuropathy (n=9) versus no peripheral neuropathy (n=129) after one cycle of vincristine</b>				
208235_x_at	GAGE7	G antigen 7	11.55	3.21×10 <sup>-3</sup>
206640_x_at	GAGE12I	G antigen 12I	11.46	4.29×10 <sup>-3</sup>
207739_s_at	GAGE2C	G antigen 2C	7.76	1.62×10 <sup>-3</sup>
208155_x_at	GAGE6	G antigen 6	6.88	1.06×10 <sup>-5</sup>
206897_at	PAGE1	P antigen family, member 1 (prostate associated)	6.76	4.29×10 <sup>-3</sup>
216063_at	HBBP1	Haemoglobin, β pseudogene 1	6.24	4.04×10 <sup>-3</sup>
207086_x_at	GAGE4	G antigen 4	6.16	3.29×10 <sup>-5</sup>
206626_x_at	SSX1	Synovial sarcoma, X breakpoint 1	5.93	2.61×10 <sup>-2</sup>
207912_s_at	DAZ1	Deleted in azoospermia 1	5.86	1.06×10 <sup>-4</sup>
214957_at	ACTL8	Actin-like 8	4.93	1.32×10 <sup>-10</sup>

# Erhebliche Diskrepanz zwischen Patienten selbst beurteilter- und Arzt bewerterter- PNP

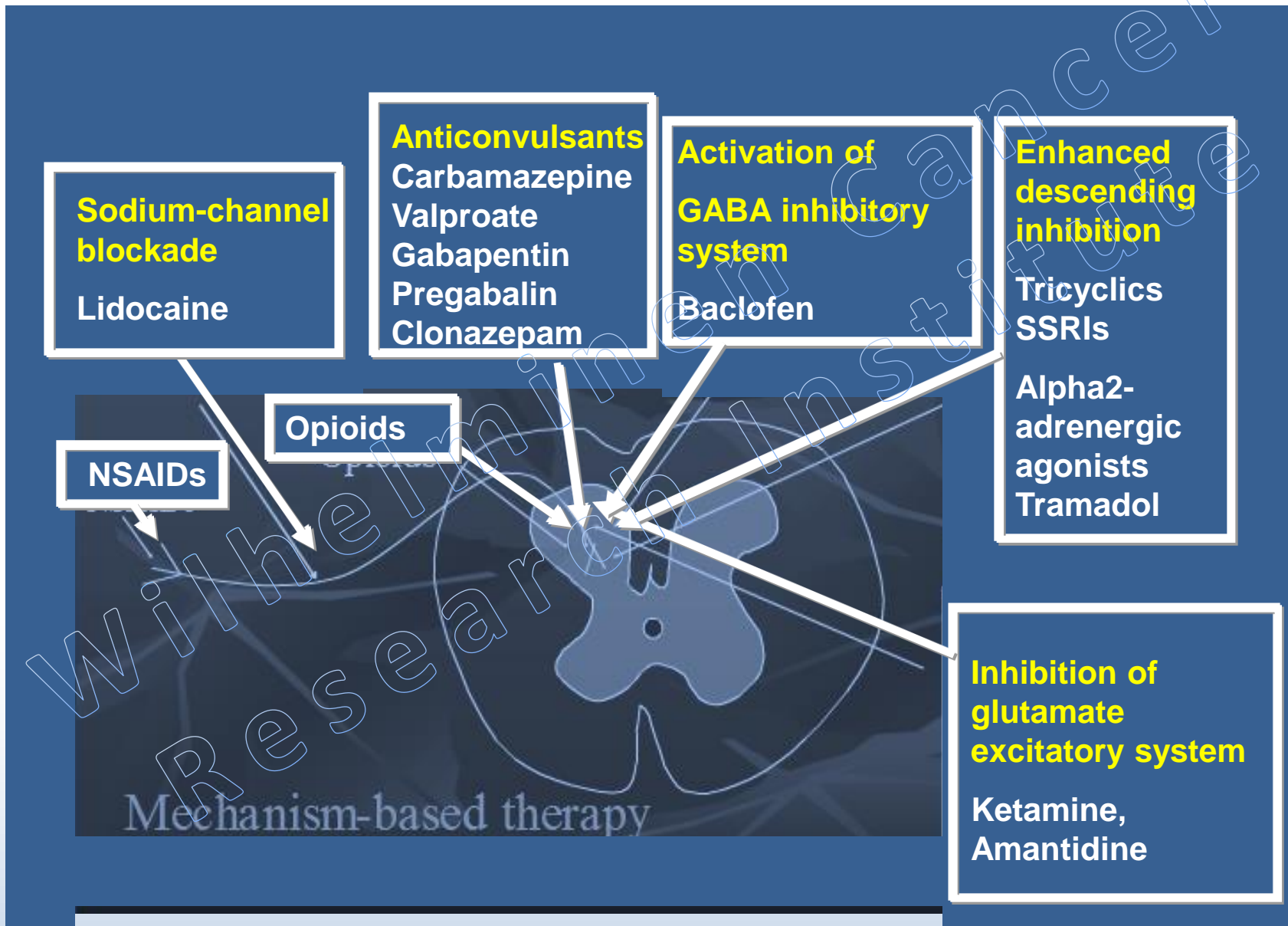
### PNP patient self assessment



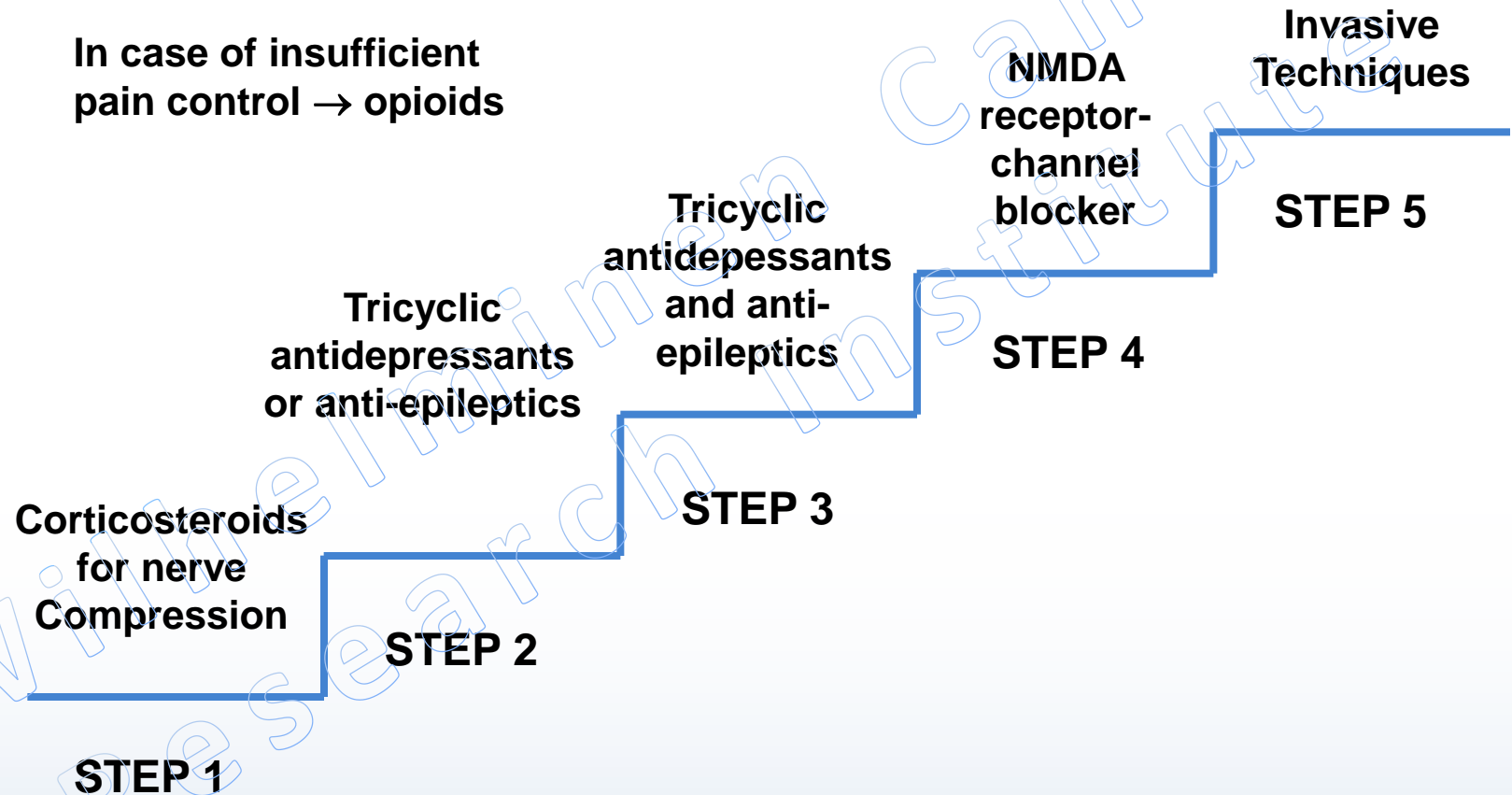
### PNP investigator assessment



# Behandlung von neuropathischen Schmerzen Rationale



# Schmerzleiter für die Behandlung des neuropathischen Schmerzes



# Opioide

- **Patienten haben nicht selten auch Schmerzen anderer Ursachen**
- **Opioide sollten frühzeitig eingesetzt werden**
- **Die Schmerzintensität kann häufig um etwa 50 % reduziert werden**
- **Ermöglicht geringere Dosierung andere Substanzen**

# Tricyclische Antidepressiva

## Amitriptylin (Saroten®), Tryptizol®)

- Vorwiegend bei ‚brennenden‘ Schmerzen

## Wirkungsweise

- Hemmung des ‚Reuptakes‘ von Serotonin & Noradrenalin
- Blockade von Adrenorezeptoren
- Hemmung der Na Kanal Aktivität
- NMDA Antagonismus

Beginn mit 10 bis 25 mg abends, Dosissteigerung jeden 3 Tag auf 75 bis 100 mg, falls erforderlich

## Nebenwirkungen

- Sedierung
- Obstipation
- Harnretention
- Herzrhythmusstörungen

# Antikonvulsiva

- Bevorzugt bei intermittierenden, brennenden Schmerz

## Wirkungsweise

- Unterdrücken neurale Erregungsleitung & Übererregbarkeit
- Vermindern stimulierte Reizleitung
- Verstärkung hemmender Mechanismen

## Medikamente:

- Carbamazepin (Neurotop, Tegretol)
- Valproinsäure

## Carbamazepin

- 100 – 200 mg/Tag, Dosissteigerung jeden 3 Tag um 100 mg bis zu 400 – 800 mg/Tag

## Nebenwirkungen

- Magenbeschwerden
- Sedierung
- Schwindel
- Ataxie
- Verwirrung



# Antikonvulsiva

## Gabapentin & Pregabalin

### Wirkungsweise

- **Modulieren den Ca Einstrom in nozizeptive Neurone durch Bindung an Ca Kanäle**
- **Vorzugsweise bei post Herpes Neuralgie & Diabetischer Neuropathie**
- **Weniger Nebenwirkungen**

### Gabapentin (Neurontin, Garbatal, Gababurg)

- **Dosierung: Beginn mit 200 bis 300 mg/Tag,**
- **Dosissteigerung auf 1200 bis 1800 mg/Tag (aufgeteilt auf mehrere Dosen)**

### Dosierung von Pregabalin (Lyrica)

- **Beginn mit 75 mg alle 12 Stunden,**
- **Dosissteigerung mit 75 mg alle 3 Tage, bis zu 300 mg alle 12 Stunden**

# NMDA Rezeptor Antagonisten

## Ketamin (iv oder oral in Trinklösungen)

- **Anfangsdosis**
- **0.25 to 0.5 mg/kg (etwa 25 mg pro Patient)**
- **alle 4 – 6 Stunden, langsame Dosissteigerung**

## Nebenwirkungen

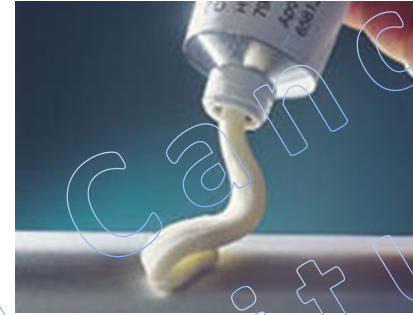
- **Delir**
- **Halluzinationen**
- **Alpträume**

N-Methyl-D-[Aspartat](#) (NMDA)

# Lokalanästhetika

## Lidocaine, Mexiletin

- Blockierung der Na Kanäle



## Medikamente, die das autonome Nervensystem beeinflussen

- Alfa 2 Agonisten – Clonidin
- Alfa 1 Antagonisten – Prazocin, Terazocin
- Andere, wie Capsaicin Pflaster



**Danke für die  
Aufmerksamkeit!**

Wilhelminen Cancer  
Research Institute