

Chemotherapie-induzierte Neuropathien

Schmerzhafte Nervenleiden bei Tumorpatienten



Foto: Phanie/Superbild

Werden die Nerven die Therapie vertragen?

Schmerzhafte Neuropathien sind bei der Chemotherapie maligner Tumoren keine Seltenheit. Hervorgerufen werden sie in erster Linie durch fünf Substanzgruppen: Platinderivate, Taxane, Vinca-Alkaloide sowie Bortezomib und Thalidomid. Chemotherapieinduzierte Neuropathien (CIN) sind noch schwieriger zu managen als hämatologische Nebenwirkungen und werden oft zu einem dosislimitierenden Faktor der Chemotherapie.

■ Etwa 20–50% der Tumorpatienten entwickeln unter einer Chemotherapie periphere Neuropathien. Eine Vielzahl von Faktoren wie das Alter der Patienten, die kumulative Dosis, die Kombination mit anderen Chemotherapeutika und prävalente Bedingungen wie Diabetes und Alkoholabusus begünstigen die Entwicklung einer CIN [1]. Die CIN betrifft nur die sensiblen Nerven, sie ist dosisabhängig und tritt verzögert auf, in der Regel also nicht mit der ersten Dosis. Schwere sensorische Dysfunktionen und Schmerzen können dazu führen, dass die Dosis der Chemotherapeutika reduziert werden muss. Die

sensorischen Störungen reichen von einem milden Kribbeln bis zu schmerzhaften Parästhesien. Sie manifestieren sich in der Regel symmetrisch, wobei die langen Leitungsbahnen zu den Extremitäten besonders betroffen sind. Die Symptomatik beginnt an den Zehen und Fingern und breitet sich dann ähnlich wie bei der diabetischen Polyneuropathie nach proximal mit einer charakteristischen Strumpf- und Handschuh-Verteilung aus [1].

Der Verlauf einer CIN ist unterschiedlich. In den meisten Fällen klingen die Symptome nach Beendigung der Chemotherapie wieder ab. Bei Platinderivaten können sie allerdings auch noch Monate und Jahre danach persistieren, was bei zunehmend besseren Langzeitremissionen eine deutliche Beeinträchtigung der Lebensqualität für Tumorpatienten bedeutet [2].

Platinderivate

Die Platinderivate Cisplatin, Carboplatin und Oxaliplatin gehören zu den DNA-Alkylanzien und werden in der Therapie zahlreicher Tumoren verwendet. Die Neurotoxizität ist eine dosislimitierende Nebenwirkung aller Platinderivate. Als pathologischer Mechanismus der Platinderivate wird eine Ganglionopathie der sensiblen Spinalganglien angenommen.

Für Cisplatin wird die kumulativ toxische Dosis mit 400–500 mg/m² angegeben [2]. Nach Therapieende können sich die Symptome noch über Monate progredient verschlechtern. Dieses als „Coasting“ bezeichnete Phänomen kann dazu führen, dass eine cisplatininduzierte Polyneuropathie erst nach Absetzen der Chemotherapie klinisch manifest wird. Im Verlauf treten zunächst Missempfindungen in den Zehen auf, später kommt es zur Beteiligung aller sensiblen Qualitäten und damit in schweren Fällen auch zu Koordinationsstörungen und Ataxie.

Oxaliplatin weist eine spezifische Neurotoxizität auf. Sie lässt sich in zwei Phasen unterteilen: Bereits innerhalb von 30–60 Minuten nach der ersten Infusion setzt bei 60–80% der Patienten eine akute sensorische Neuropathie mit Hyperalgesie auf thermische und mechanische Reize, Parästhesien und Schmerzen an Händen, Mund und Hals ein. Diese akuten neurotoxischen Effekte remittieren zwei bis drei Tage nach dem Ende der Infusion. Der akute neurotoxische Effekt scheint

durch eine Sensibilisierung im peripheren und zentralen nozizeptiven System verursacht zu werden, die wahrscheinlich durch eine De-novo-Expression von spannungsabhängigen Natriumkanälen auf nozizeptive C-Fasern bedingt ist [3, 4]. Die Inzidenz und Intensität der akuten Symptome lassen sich durch die prophylaktische Gabe von Kalzium- und Magnesiumsalzen als Infusion reduzieren [4]. Die der oxaliplatininduzierten Neuropathie zugrunde liegende Ionenkanalstörung stellt die Rationale für eine Therapie mit Antikonvulsiva und Antidepressiva dar [3].

Zusätzlich zur akuten sensorischen Neuropathie muss bei Oxaliplatin auch die Entstehung einer chronischen Form beachtet werden. Wenn die kumulativ verabreichte Dosis von Oxaliplatin Werte von 600–800 mg/m² KOF übersteigt, treten bei 10–20% der behandelten Patienten Dysästhesien und Parästhesien auf, die nicht durch Kälteeinwirkung verstärkt werden. Diese Schäden gehen mit einem zunehmenden Verlust der Reflexerregbarkeit bzw. mit der Ausbildung einer sensorischen Ataxie einher. Bei kumulativen Dosen von >1000 mg/m² KOF ist auch über das vereinzelte Auftreten von Lhermitte-Zeichen berichtet worden. Der chronische Effekt korreliert mit der kumulativen Dosis von Oxaliplatin [2].

Carboplatin ist insgesamt weniger neurotoxisch als Cisplatin und Oxaliplatin. In höheren Dosierungen verursacht es allerdings den gleichen Typ von Neuropathien wie Cisplatin [2].

Taxane

Die beiden Taxane Paclitaxel und Docetaxel bewirken bei 10–20% der Patienten sensorische längenabhängige Neuropathien. Sensomotorische Symptome sind selten und beschränken sich auf eine leichte Schwäche in der Fußmuskulatur. Meist remittieren die Symptome einige Wochen nach Beginn der Therapie.

Die durch die Taxane induzierte periphere Neuropathie steht mit einer Beeinträchtigung des axoplasmatischen Transports in Zusammenhang. Infolge ihrer hyperstabilisierenden Wirkung an axonalen Mikrotubuli kann das Zytoskelett in den Axonen nicht dynamisch reorganisiert werden, was den axonalen Transport behindert und damit zu einer Neuropathie führt [2]. Eine experimentelle Studie hat zudem gezeigt, dass Paclitaxel die Expression der $\alpha 2\delta$ -Untereinheit des spannungsabhängigen Kalziumkanals im Hinterhorn des Rückenmarks erhöht und so eine zentrale Sensibilisierung bewirken kann [6]. Dieser Effekt konnte durch Gabapentin rückgängig gemacht werden. Am stärksten betroffen sind A β -Fasern, gefolgt von A δ -Fasern,

während C-Fasern weitgehend verschont bleiben [5]. Generell sind die Symptome selten stark ausgeprägt. Im Vordergrund stehen Parästhesien und dysästhetische Schmerzen in Füßen und Händen. Meist remittieren die Symptome einige Wochen nach Beendigung der Therapie.

Vinca-Alkaloide

Ähnlich wie die Taxane beeinträchtigen auch die Vinca-Alkaloide den axonalen Transport. Im Gegensatz zu den Taxanen bewirken sie allerdings eine Destabilisierung der Mikrotubuli [2]. Dadurch entsteht eine längenabhängige axonale Neuropathie mit sensiblen, motorischen und autonomen Symptomen. Es treten Parästhesien und Schmerzen in Händen und Füßen auf sowie autonome Störungen wie Obstipation, orthostatische Hypotonie, Impotenz und Blasenatonie. Bei vorbestehenden genetisch bedingten Polyneuropathien sind unter Vincristin dramatische Verschlechterungen beobachtet worden.

Bortezomib

Bortezomib, der erste Vertreter einer neuen Substanzgruppe, der sogenannten Proteasom-Inhibitoren, hemmt die Aktivierung von NF κ B und damit die Transkription von Genen, die für die Zellproliferation wichtig sind. Die Substanz wird in der Therapie des multiplen Myeloms eingesetzt. 30% der Patienten entwickeln eine Polyneuropathie mit milder Symptomatik; schwerere Symptome zeigen sich bei rund 12% der Patienten [2]. Die Symptome sind meist sensibel, distal und längenabhängig. Da vor allem eine „Small-Fiber-Neuropathie“ besteht, stehen Schmerzen im Vordergrund. Die motorischen Funktionen bleiben in den meisten Fällen uneinträchtigt. Studiendaten weisen darauf hin, dass die bortezomibinduzierte Neuropathie mit Defiziten in den A β -, A δ - und C-Fasern assoziiert ist [7]. Der genaue Mechanismus, der zur Dysfunktion dieser Nervenfasern führt, ist noch nicht aufgeklärt.

Fazit

Schmerzhafte Polyneuropathien sind eine häufige Komplikation von Chemotherapeutika und machen in vielen Fällen eine Dosisreduktion oder eine Modifikation des Therapieregimes nötig. Auch wenn die prophylaktischen und therapeutischen Möglichkeiten noch begrenzt sind, ist es für den Neurologen wichtig, die Risikoprofile der einzelnen Zytostatika zu kennen, um – in Absprache mit dem Onkologen – schwerwiegende Therapiefolgen zu vermeiden.

Abdol A. Ameri

Vorbestehende Polyneuropathien verschlechtern sich dramatisch.