

Die Bedeutung von Polyneuropathien als Komplikation einer Chemotherapie

Ein Beitrag von PD Dr. Thomas Vogt, Neurologische Klinik und Poliklinik, Universitätsmedizin Mainz, Langenbeckstr. 1, 55131 Mainz, thomas.vogt@unimedizin-mainz.de

Zusammenfassung

Aggressive Chemotherapien führen nicht selten zu Nervenschädigungen, die nicht nur mit Missempfindungen und Schmerzen einhergehen können, sondern auch mit relevanten Störungen von Funktionen wie dem Gehen oder der Feinmotorik. Dies kann auch Auswirkungen auf die Berufsfähigkeit haben. Die Diagnose lässt sich zumeist durch eine klinische Untersuchung stellen. Ein großer apparativer Aufwand ist in der Regel nicht erforderlich. Klagen der Patienten über Schmerzen, muss sorgfältig abgegrenzt werden, ob es sich um primäre Nervenschmerzen (sog. neuropathische Schmerzen) handelt oder ob diese durch Fehlbelastungen von Sehnen, Muskeln oder Gelenken (sog. myofasziale Schmerzen) bedingt sind.

Die Behandlung erfordert nur ausnahmsweise die Einnahme von Medikamenten, da ein grundsätzlicher pharmakologischer Ansatz nicht bekannt ist. Medikamente können aber hilfreich sein, wenn neuropathische Schmerzen vorliegen. Sehr viel höhere Bedeutung haben nicht-medikamentöse Ansätze wie Physiotherapie, spezielle Ergotherapie oder Wechselbäder, die nicht-neuropathische Schmerzen bessern und vor allem vorhandene Restfunktionen stärken. Dies ist ein wichtiger Aspekt, weil im Gegensatz zu degenerativen Neuropathien die Prognose insgesamt als eher günstig einzuschätzen ist.

Einführung

In der Behandlung von Krebserkrankungen wurden in den letzten beiden Jahrzehnten neue medikamentöse Behandlungsansätze entwickelt, die häufig eine bessere Wirksamkeit haben und damit die Überlebenschancen verbessern. Diese neuen Therapieregime haben jedoch nicht selten erhebliche Nebenwirkungen wie z.B. eine toxische Polyneuropathie (PNP), die die Patienten in ihrer Befindlichkeit oft ernsthaft beeinträchtigt. Sicherlich ist die Akzeptanz dieser Nebenwirkung größer, wenn eine Aussicht auf Heilung besteht, allerdings sollte dennoch versucht werden, diese Nebenwirkung auch in solchen Fällen frühzeitig zu erfassen und im weiteren Behandlungskonzept zu berücksichtigen. Auch wenn man von vielen Zytostatika [bestimmte Medikamente zur Behandlung von Krebs] weiß, dass sie potentiell neurotoxisch sind, gibt es nur wenige Daten zu Diagnosekriterien und

zum Verlauf der Neuropathie. Auch sind die Ergebnisse medikamentöser Ansätze zur Vorbeugung sowie zur Behandlung enttäuschend. Noch weniger etabliert sind Konzepte einer rehabilitativen Behandlung von Polyneuropathien. Es gibt nur wenige, wissenschaftlich fundierte Daten zur Wirkung von physikalischen Therapieansätzen bei Neuropathien im Allgemeinen. Für die Chemotherapie-bedingten Neuropathien existierten bislang gar keine solchen Daten. Auch wurde die sozialmedizinische Bedeutung der toxischen Polyneuropathie noch nicht systematisch untersucht.

Wir haben im Rahmen einer großen epidemiologischen Studie an über 600 Patienten die klinischen Beschwerden der Patienten, die wichtigsten Untersuchungsbefunde und den Verlauf über einen Zeitraum von 6 Monaten untersucht. Hierbei wurde auch der Effekt von verschiedenen nicht-medikamentösen Therapieverfahren beurteilt. Außerdem wurden sozialmedizinische Aspekte erfasst. Die Ergebnisse fließen in die nachfolgende Übersicht ein.

Krankheitsbild

Bei der Polyneuropathie handelt es sich um eine Erkrankung des peripheren Nervensystems. Die peripheren Nerven bestehen aus einer Nervenzelle, der Schaltzentrale, die für motorische Nerven in der sog. Vorderhornzelle im Rückenmark und für sensible Nerven kurz hinter dem Austritt aus dem Rückenmark in der Wirbelsäule liegt. Von diesen Zellen ziehen Ausläufer, sog. Axone, zur Versorgung von Muskeln und Hautrezeptoren bis hin zu den kleinen Fußmuskeln bzw. zur Haut der großen Zehe. Diese Axone sind von Hüllstrukturen, den sogenannten Mark- oder Myelinscheiden umgeben, die die Leitungsschwindigkeit dieser Fasern und somit auch die Funktion mitbestimmen. Es liegt nahe, dass bei solchen, bis 130 cm langen Axonen die Versorgung und Ernährung in den entfernt gelegenen Anteilen schlechter wird und sich schädigende Einflüsse vor allem an diesen langen Nervenfasern bemerkbar machen. Die Polyneuropathie beginnt daher zumeist an den Füßen und breitet sich symmetrisch nach oben aus.

Die Symptome hängen hierbei davon ab, ob es sich um motorische oder sensible Fasern handelt und ob

primär die Axone oder die Myelinscheiden geschädigt sind. Während ein Verlust der Axone zu einem motorischen oder sensiblen Defizit führt, gehen Schädigungen der Markscheiden mit „Fehlstörungen“ wie Missempfindungen und Schmerzen einher. Letztere sind ein typisches Phänomen bei Mitbeteiligung kleiner markarmer Fasern und kennzeichnen das Bild der sogenannten „Small fiber Neuropathie“. Eine Schädigung sog. vegetativer Nerven kann zu einer vermehrten Schweißneigung, Fehlregulationen von Hautgefäßen mit Hautrötung, aber auch zu einer Atrophie [Geweberückbildung] der Schweißdrüsen und sonstiger Hautanhangsgebilde führen. Auch eine Verengung der Hautgefäße des betreffenden Areals ist möglich. Die Haut selber kann ebenfalls atrophieren und anfälliger für Verletzungen und Infektionen werden (vgl. Abb.1)



Abb.1 Trophische Veränderungen der Haut bei schwerer Polyneuropathie

Die Auswirkungen einer Polyneuropathie betreffen zum einen die Befindlichkeit. So sind Kribbelmissempfindungen störend. Sie können z.B. den Schlaf beeinträchtigen. Die Auswirkungen von neuropathischen Brennschmerzen sind gut nachvollziehbar. Nicht zu unterschätzen sind zum anderen funktionelle Aspekte, die von relevanter sozialmedizinischer Bedeutung sein können, wie z.B. Sturzgefahr mit erhöhtem Risiko für Knochenbrüche, eingeschränkte Leistungsfähigkeit bei Tätigkeiten auf Gerüsten und in freier Höhe, bei Tätigkeiten, die eine intakte Feinmotorik der Finger voraussetzen und bei Tätigkeiten mit Hitze- oder Kälteexposition. Diese können bei fehlender Temperaturempfindlichkeit mit einem erhöhten Risiko für Verletzungen an den Extremitäten durch Hitze- oder Kälteeinwirkung einhergehen.

Nach Abschluss der Chemotherapie bzw. Wegfall der schädigenden Substanz können Regenerationsprozesse einsetzen. Bei Schädigung der Markscheiden betreffen diese Prozesse die Myelinscheiden, bei axonalen Schäden erfolgt die Regeneration über die Neuaussprossung von Nervenfasern. So können z.B. Fasern erhaltener motorischer Nerven in Muskelareale, die von untergegangenen motorischen Nerven versorgt wurden, einsprossen und die entsprechenden Muskelfasern innervieren.

Spezifische Aspekte der Chemotherapie-bedingten Neuropathien

Viele der in der Tumorthherapie eingesetzten Zytostatika haben eine toxische Wirkung auf das Nervensystem. Für periphere Neuropathien sind vor allem Platinderivate (z.B. Cisplatin im Behandlungsschema „DHAP“), Vincaalkaloide (z.B. Vincristin in den Behandlungsschemen „CHOP“ und „BEACOPP“, Vinblastin in „ABVD“), sowie Taxane (u.a. zur Behandlung von gynäkologischen Tumoren) mit hoher Toxizität behaftet. Auch die Substanzen Bortezomib und Thalidomid, die vor allem in der Behandlung des Multiplen Myeloms eine Rolle spielen, gehen relativ oft

mit einer peripheren Neuropathie einher.

Einschlusskriterium in unsere Studie war die Angabe von Kribbelmissempfindungen bei Patienten, bei denen die Chemotherapie abgeschlossen war. Bei 86% der Patienten war ein herabgesetztes Berührungsempfinden nachweisbar, was bei 72% dazu führte, dass das Gehen unsicher wurde. Über 70% der betroffenen Patienten beklagten Schmerzen. Eine relevante Muskelschwäche, etwa der Fußhebermuskulatur, fand sich hingegen nur bei etwa einem Viertel der Patienten. Als sensitivste Untersuchungsmethode stellte sich die Reflexuntersuchung heraus: Etwa 80% der Patienten wiesen ausgefallene Achillessehnenreflexe auf. In den allermeisten Fällen ließ sich die Diagnose auch im Frühstadium klinisch stellen. Eine elektroneurographische Untersuchung war nur selten notwendig und lieferte zumeist keine zusätzlichen Informationen.

Ein besonderes Interesse galt den Patienten mit einer schmerzhaften Neuropathie, die ergänzend sehr ausführlich untersucht wurden. Hierbei zeigte sich, dass bei einem Großteil der Patienten zwar die Nervenschädigung die Hauptursache der Schmerzsymptomatik war, dass jedoch entweder zusätzlich, vereinzelt aber auch alleine, andere Faktoren, wie eine Fehlbelastung von Bändern, Muskeln und Gelenken, bei der Schmerzentstehung berücksichtigt werden müssen. Schließlich scheinen auch psychische Faktoren eine Rolle zu spielen.

Behandlungsmöglichkeiten

a) Nicht-medikamentöse Verfahren

Alle Patienten erhielten während eines 4-wöchigen stationären Aufenthaltes nicht-medikamentöse Therapien (vgl. Tab.1) und wurden gebeten, die Wirksamkeit nach Beendigung der Reha-Phase einzuschätzen.

Ultrareizstrom nach Träbert mit 143 Hz, 6 Therapiesitzungen zu je 15 Minuten (2x/Woche)

Wechselbäder (Beine u./o. Arme) zur Nervenstimulation durch thermische Reize, 6 Sitzungen zu je 15 Minuten (2x/Woche)

Physiotherapie: 6 Sitzungen zu je 30 Minuten (2x/Woche):

- Schulung der Tiefensensibilität
- Gangschulung auf verschiedenen Untergründen
- Übungen für die Hände mit verschiedenen Materialien und Geräten
- Gleichgewichts- und Koordinationsschulung
- Dehnübungen der Extremitätenmuskulatur
- Erholungsphase, Schwere-, Temperatur-, Spannungs- und Lage-Übungen

Ergotherapie: 6 Sitzungen zu je 60 Minuten (2x/Woche)

- aktive Stimulierung und Innervierung durch freies Gehen in einer mit speziellen Körnern gefüllten Wanne für 15 Minuten (Füße) bzw. Greifen in eine spezielle Körnermischung für 10 Minuten (Hände).

Tab.1: Übersicht über nicht-medikamentöse Therapieverfahren, die im Rahmen der Studie untersucht wurden.

Die Patienten bewerteten die physikalischen Maßnahmen während der Rehabilitationsbehandlung überwiegend als effektiv oder sehr effektiv. Die Wirksamkeit wurde für die Ergotherapie am höchsten eingeschätzt, für den Reizstrom am niedrigsten (vgl. Abb.2).

Die Patienten gaben nach Abschluss der stationären Behandlung deutlich weniger subjektive Beschwerden wie Missempfindungen oder Brennen an. Die objektiven Untersuchungsbefunde hatten sich im Gegensatz hierzu nur wenig verändert, was zunächst widersprüchlich ist und auf einen Placebo-Effekt hindeuten könnte. Dies hängt aber sehr wahrscheinlich damit zusammen, dass eine Regeneration von strukturellen Schäden innerhalb von 3 Wochen nicht zu erwarten ist, funktionelle Störungen aber sehr wohl zügig beeinflussbar sein können.

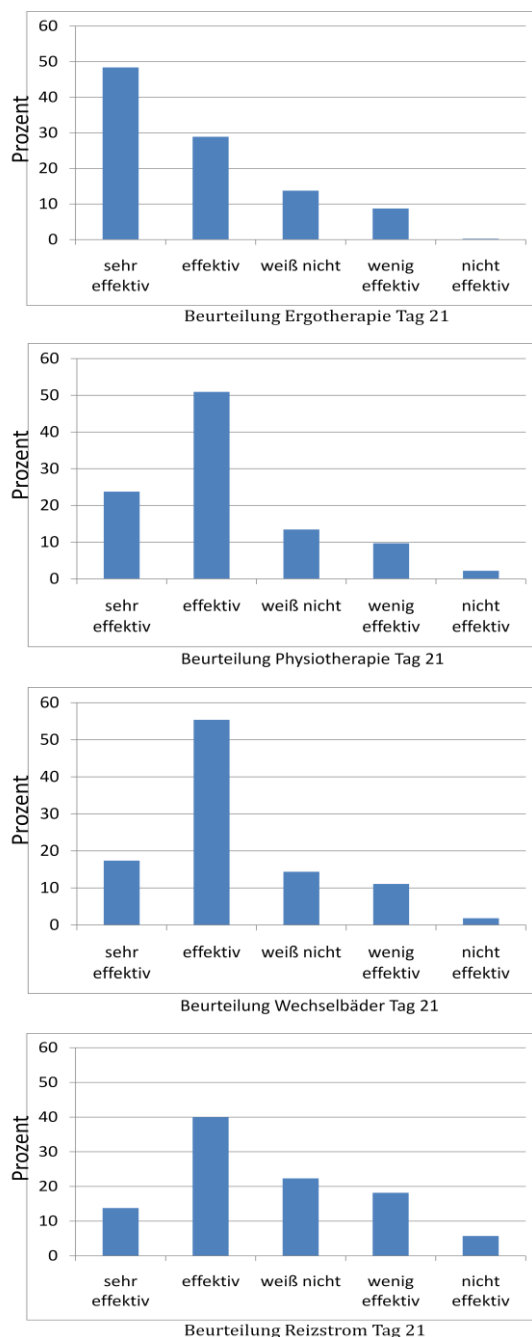


Abb.2: Beurteilung der verschiedenen nicht-medikamentösen Therapieverfahren durch die Patienten nach 3 Wochen Anwendung.

Die Wertigkeit der Therapieverfahren zeigt sich indirekt auch darin, dass nach 6 Monaten relativ viele Patienten die Behandlung weitergeführt haben (vgl. Tab.2).

	Reizstrom	Wechselbäder	Physiotherapie	Ergotherapie
Insgesamt	8,33%	37,5%	30,10%	49,55%
≥ 2/Woche	7,29%	2,88%	1,94%	1,80%
≥ 1/Woche	1,04%	23,08%	15,53%	37,84%
< 1/Woche	0,00%	11,54%	12,62%	9,91%

Tab. 2: Therapiefrequenz nach 6 Monaten

b) Medikamentöse Behandlungsansätze

Medikamente sollten zur Behandlung von Chemotherapie-bedingten Neuropathien zurückhaltend eingesetzt werden. Wünschenswert wären Medikamente, die bereits *während* der Gabe der Chemotherapie die Entwicklung von Nervenschädigungen verhindern. Ein gewisser Schutzeffekt ließ sich nach Gabe von Calciumgluconat bzw. Kaliumsulfat vor der Gabe von platinhaltigen Zytostatika beobachten, allerdings ist nicht ganz ausgeschlossen, dass die Wirkung der Chemotherapeutika hierunter beeinträchtigt werden kann. Nach Einnahme von Glutathion oder Vitamin E konnte keine verminderte Rate an Neuropathien nachgewiesen werden.

Es ist nachvollziehbar, dass sich die Funktion zerstörter Neurone nicht durch Medikamente ersetzen lässt, aber auch Versuche, die Erholung geschädigter Nervenfasern zu verbessern sind nicht effektiv. Weder für Aminosäuregemische noch für alpha-Liponsäure oder B-Vitamine konnte ein Wirksamkeitsnachweis erbracht werden.

Bei Schmerzen können Medikamente hingegen hilfreich und sinnvoll sein. Neuropathische Brennschmerzen können sich sehr negativ auf die Befindlichkeit auswirken und sollten daher konsequent behandelt werden. Hier bietet sich ein Stufenschema an, bei dem zunächst mit Antikonvulsiva [= nervenstabilisierende Medikamente] wie Gabapentin, Carbamazepin oder Pregabalin angefangen wird. Bei Bedarf können gegen die Schmerzen zusätzlich bestimmte Antidepressiva wie Amitriptylin und Venlafaxin gegeben werden. Bei sehr starken Schmerzen sind ggf. auch Opiate (Tramadol oder Tilidin) erforderlich. Für spezielle Einzelfälle vorbehalten ist die Anwendung von Capsaicin als Pflaster.

Bei myofaszialen Schmerzen hingegen sind sog. nicht-steroidale Antirheumatika, wie z.B. Ibuprofen, wirksam. **Achtung bei Nierenproblemen!**

Nicht zu unterschätzen sind psychische Faktoren, die großen Einfluss auf die subjektive individuelle Wahrnehmung der Krankheitsfolgen haben können (s.o.). In Fällen von deutlichen depressiven Symptomen, die manchmal nicht ganz einfach zu erkennen sind, muss daher ggf. auch die Gabe von stimmungsaufhellenden Medikamenten in Erwägung gezogen werden.

Prognose

Im Gegensatz zu vielen anderen Ursachen für Polyneuropathien zeigt das zumeist rasche Auftreten von Symptomen bei toxischer Polyneuropathie eine Gefährdung an, auf die z.B. mit einer Dosisreduktion oder einer Verlängerung der Behandlungsintervalle reagiert werden kann. Die Symptome sind in vielen Fällen Ausdruck einer gestörten Funktion und weniger eines Nervenfasernuntergangs. Das bietet die Chance, dass sich die Fasern nach Wegfall der schädigenden Substanz wieder erholen können, vor allem, wenn die Regeneration durch physikalische Therapieverfahren unterstützt wird. In unserer Studie konnte gezeigt werden, dass sich insbesondere Fehlfunktionen der Nerven, wie etwa Missempfindungen oder neuropathische Brennschmerzen, im Verlauf der 6-monatigen Beobachtungszeit deutlich bessern. Am Tag „0“ gab es keine Patienten, die keine Missempfindungen angaben, wenige mit leichter oder mäßiger Ausprägung und viele mit schwerer Ausprägung. Von den Patienten mit schweren Missempfindungen am Tag „0“ gaben nach 6 Monaten (Tag „180“) 50 Patienten an, gar keine Beschwerden mehr zu haben (blaue Balken), 62 Patienten berichteten über noch leichte Beschwerden (grüne Balken), 70 Patienten hatten noch mäßige Beschwerden (braune Balken) und nur 38 Patienten schätzten ihre Beschwerden als unverändert schwer ein (lila Balken).

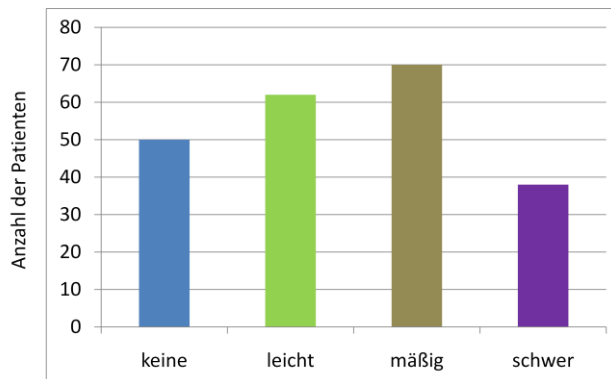


Abb. 3: Ausprägung der Missempfindungen am Tag „180“ bei denjenigen Patienten, die an Tag „0“ schwere Missempfindungen angegeben hatten

Die Prognose ist in gewissem Maße auch von der Art der verwendeten Medikamente abhängig. Während sich z.B. eine zum Teil deutliche Lähmung nach Gabe von Vincristin oft rasch und vollständig zurückbildet, können Taubheitsgefühle und Missempfindungen nach Thalidomid oft unverändert bleiben oder sich sogar verschlechtern. Dennoch gelten die gezeigten Grundzüge der Behandlung für alle Fälle.