UniversitätsKlinikum Heidelberg

Management Therapie-assoziierter Nebenwirkungen beim Multiplen Myelom

Kai Neben
Universitätsklinikum Heidelberg
Medizinische Klinik V

Therapie-assoziierte Nebenwirkungen beim Multiplen Myelom

1 Polyneuropathie

Ursachen einer Nervenschädigung beim Multiplen Myelom

Myelom-assoziiert:

- Mechanische Kompression durch Myelomherde
- Immunglobulin-Ablagerungen im Verlauf der Nerven (mit oder ohne Amyloidose)
- Antikörperbildung gegen Proteine auf Nervenscheiden
  z.B. MAG oder GM1 Antikörper (IgM>IgG>IgA)
- Hyperviskosität infolge Paraproteinämie

Begleiterkrankungen:

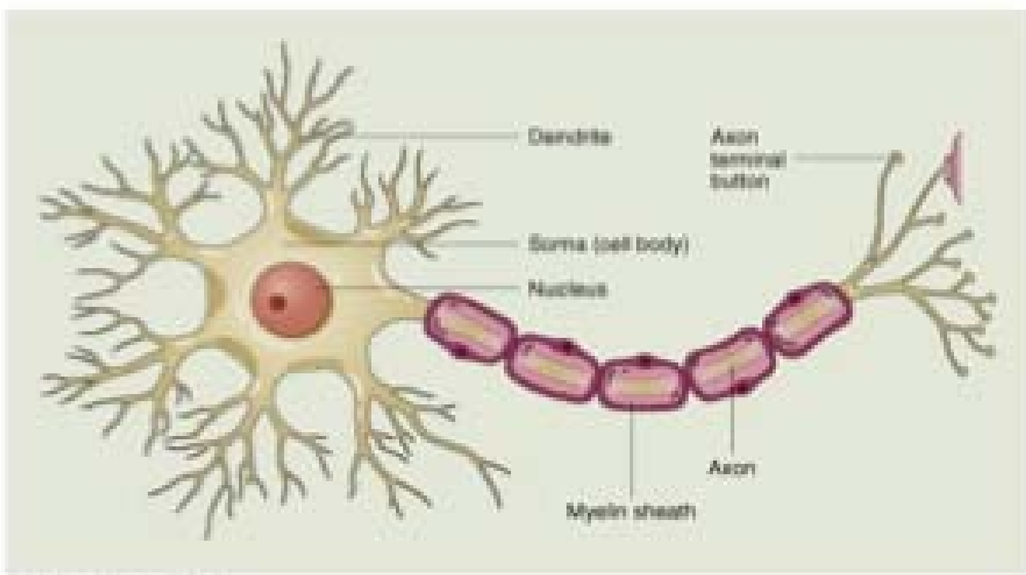
- Diabetes Mellitus (⅓ aller Patienten mit DM entwickeln eine Polyneuropathie)
- Alkohol

Therapie-assoziiert:

- Vincristin / Thalidomid / Bortezomib

Polyneuropathie

Definition:
Polyneuropathie ist der Oberbegriff für bestimmte Erkrankungen des peripheren Nervensystems, die mehrere Nerven betreffen.



Verschiedene Formen der Nervenschädigung:

Axonopathie: Axondegeneration bei erhaltener Nervenscheide

Demyelinisierung: Schädigung der „Isolierschicht“ (Myelinscheide)

Neuronopathie: Schädigung im Zellkörper der Nervenzelle (Neuron)

Polyneuropathie

Sensorische Beschwerden im Rahmen einer Polyneuropathie:

- Missempfindungen an Händen und Füßen (Kribbeln, Taubheit, verstärkte Berührungsempfindlichkeit)
- Störung der Oberflächensensibilität (Berührungsempfinden, Schmerzempfinden, Temperaturempfinden)
- Schmerzen in Händen und Füßen (neuropathischer Schmerz)
- Störung der Tiefensensibilität (Vibrationsempfinden)
- Zittern (Tremor)

Polyneuropathie

Motorische Beschwerden im Rahmen einer Polyneuropathie:

- Kraftminderung in Armen und Beinen, Paresen
- Muskelkrämpfe
- Abschwächung der Reflexe

Autonome Beschwerden im Rahmen einer Polyneuropathie:

- niedriger Puls (Bradykardie), niedriger Blutdruck (Hypotension)
- Verstopfung oder Durchfälle, Völlegefühl
- Probleme beim Wasserlassen

Bedeutung der Polyneuropathie beim Multiplen Myelom

Häufigkeit einer Polyneuropathie bei Diagnosestellung:

- klinische Routineuntersuchung: 3 - 13%
- Apparative Diagnostik (Elektrophysiologie, Nervenbiopsie): ca. 35%

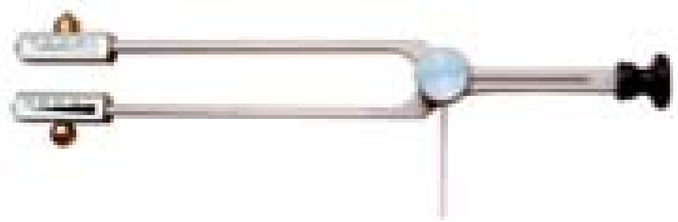
Einfluss auf die Lebensqualität des Patienten:

- physisch - sozial - psychologisch

„Frustration“ der behandelnden Ärzte:

- Prävention: schwierig
- Behandlung: enttäuschend
- Konsequenz für die Myelom-Therapie: Dosismodifikation, Therapieabbruch
- Praktisches Problem: oft keine Therapiealternativen

Diagnostik der Polyneuropathie beim Multiplen Myelom



Obligat (Lege artis):

- Anamnese (“Ask the right question!”)
- Einsatz von Fragebögen
- Klinisch neurologische Untersuchung
- Sensibilität, Muskelreflexe, Muskelkraft
- Labor (z.B. Serum-/Urin-Elpho, HbA1c, Glucose, Vit. B12)
- Elektrophysiologische Untersuchung (EMG/NCS)

DD: Neuropathie / Myopathie

DD: Polyneuropathie / periphere Neuropathien (z.B. Radikulopathien)

DD: axonal / demyelinisierend

Fakultativ:

- Erweitertes Labor (z.B. Porphyriediagnostik, Antikörperbestimmung, serologische infektiologische Diagnostik)
- Liquorpunktion (Ausschluss von DD)
- Muskel-/ Nerv-/ Hautbiopsie
- Genetische Diagnostik

Einstufung der Schwere einer Polyneuropathie nach „Common Terminology Criteria Adverse Report“

	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Motorische Neuropathie	Asymptomatisch, ausschließlich durch klinische oder diagnostische Befunde feststellbar; Intervention nicht indiziert	Moderate Symptomatik, Einschränkung der instrumentellen Aktivität des täglichen Lebens	Schwere Symptomatik, Einschränkung der Selbstversorgung, Hilfsmittel erforderlich	Lebensbedrohliche Konsequenzen, dringende Intervention indiziert
Sensible Neuropathie	Asymptomatisch, Verlust der tiefen Sehnenreflexe oder Parästhesien	Moderate Symptomatik, Einschränkung der instrumentellen Aktivität des täglichen Lebens	Schwere Symptomatik, Einschränkung der Selbstversorgung	Lebensbedrohliche Konsequenzen, dringende Intervention indiziert

Häufigkeit einer Polyneuropathie in verschiedenen klinischen Studien

<table>
<tr><th></th><th>MPT
(IFM 99-06)
Thal: ≤400 mg</th><th>MPT
(IFM 01/01)
Thal: 100 mg</th><th>MPT
(GIMEMA)
Thal: 100 mg</th><th>VMP
(VISTA)</th></tr>
<tr><td>Grad 1</td><td rowspan="2">50%</td><td>19%
(vs. 16%)</td><td rowspan="2">9%</td><td>14%</td></tr>
<tr><td>Grad 2</td><td>18%
(vs. 3%)</td><td>17%</td></tr>
<tr><td>Grad 3</td><td>6%
(vs. 0%)</td><td>2%
(vs. 2%)</td><td rowspan="2">8%
(vs. 1%)</td><td>13%
(vs. 0%)</td></tr>
<tr><td>Grad 4</td><td></td><td></td><td><1%</td></tr>
</table>

Kontrollarm in Klammern

Literatur: Palumbo *et al.*, Lancet, 2006; Hulin *et al.*, JCO, 2009; Facon *et al.*, Lancet, 2007, San Miguel *et al.*, NEJM, 2008

Was tun bei einer Therapie-assoziierten Polyneuropathie?

Bortezomib:

- beobachten (Grad 1 Toxizität)
- Umstellung auf wöchentliche Applikation
- Therapieabbruch
- Dosisreduktion
- Beginn einer supportiven Therapie

→ vollständige Rückbildung einer Polyneuropathie in ⅔ der Fälle möglich

Thalidomid:

- beobachten (Grad 1 Toxizität)
- Therapieabbruch
- Dosisreduktion
- Beginn einer supportiven Therapie

→ vollständige Rückbildung einer Polyneuropathie eher unwahrscheinlich (nur bei geringer Ausprägung)

Vincristin:

- gar nicht erst geben

Medikamentöse Behandlung der Therapie-induzierten Polyneuropathie

Pharmakologische Behandlung:

- Vitamine: Vit C, Vit B6, Vit B12, Folsäure (Cave: potentiell toxisch bei Überdosierung!)
- Nahrungsergänzungsmittel: Glutamin, L-Carotin, α-Liponsäure
- Antidepressiva: Amitriptylin (Saroten®)
- Antikonvulsiva: Gabapentin (Neurontin®), Pregabalin (Lyrica®)
- Schmerzmittel: Morphin, Fentanyl, NSAID, Paracetamol
- Bei Muskelkrämpfen: Chininsulfat (Limptar®), Magnesium

Topische Behandlung:

- Lidocain-Patch (Versatis Pflaster®)
- Capsaicin Creme, Coaco-Butter, 0,5% Methanol in Calamine-Creme

Sonstiges:

- Hochdosierte intravenöse Gammaglobuline
- Physikalische Therapie; Viv-Arte-Trainingskonzept Uni Ulm