

# CHEMOTHERAPIE-INDUZIERTE POLYNEUROPATHIE

---

**Prof. Dr. med. Helmar Lehmann**

Universitätsklinikum Köln

**Prof. Dr. med. Georg Lenz**

Universitätsklinikum Münster

**VNR: 2760909011367280019 | Gültigkeit: 24.09.2021 – 24.09.2022**

## 1 EINLEITUNG

Periphere Neuropathien sind Erkrankungen des peripheren Nervensystems (PNS). Das PNS umfasst motorische, sensible und autonome Nervenfasern, die definitionsgemäß außerhalb des Zentralnervensystems (ZNS) liegen [Heuß 2019]. Treten die Neuropathien gleichzeitig an mehreren Stellen auf, werden sie als Polyneuropathien (PNP) bezeichnet. Diese PNP können im Rahmen verschiedener Krankheitsbilder wie Diabetes mellitus oder onkologischer Erkrankungen entstehen und zu Störungen der motorischen, sensiblen, autonomen und sensomotorischen Nerven führen [Heuß 2019, Lehmann et al. 2020].

Die Prävalenz von PNP beträgt etwa 1 % in der Gesamtbevölkerung und dieser Wert steigt mit dem Alter auf bis zu 7 % an. Diabetes mellitus stellt den häufigsten Verursacher einer PNP dar. Bei etwa 20 – 30 % der Fälle ist die PNP idiopathisch [Hanewinkel et al.

2016]. Aufgrund der Zunahme von kurativ behandelten PatientInnen mit onkologischen Erkrankungen wird zudem die Prävalenz der Chemotherapie-induzierten Polyneuropathie (CIPN) deutlich zunehmen [Alberti und Lehmann 2020].

Bei bis zu 50 % der PatientInnen mit PNP treten neuropathische Schmerzen auf, woraus ein starker Einfluss auf die Lebensqualität (*Quality of Life*; QoL) resultiert. Betroffene leiden häufig unter Schlafstörungen, Depressionen und Ängsten, wodurch die täglichen Aktivitäten negativ beeinflusst werden [Poliakov und Toth 2011].

In dieser Fortbildung werden die Besonderheiten der CIPN, Risikofaktoren und auslösende Medikamentengruppen erläutert sowie Präventions- und Behandlungsoptionen betrachtet.

## 2 ENTSTEHUNG UND AUSLÖSER VON PNP

PNP können durch Krankheiten und Medikamente ausgelöst werden, darunter Diabetes mellitus, Alkoholabusus, Chemotherapeutika und Mangelernährung. Außerdem existieren hereditäre und autoimmunvermittelte PNP [Hanewinckel et al. 2016].

In Deutschland tritt am häufigsten die distal symmetrische PNP mit sensomotorischem Verteilungstyp auf, die an den Beinen beginnt und deren Ursache ein neuronaler axonaler längenabhängiger Krankheitsprozess ist, d. h. die am weitesten distal gelegenen Anteile der Axonen werden zunächst geschädigt [Heuß 2019]. Ebenfalls häufig ist die *Small-Fiber*-Neuropathie (SFN), bei der hauptsächlich die dünnen und nicht myelinisierten Nervenfasern (A-Delta- und C-Fasern) betroffen sind. Bei der SFN ist Diabetes mellitus ein häufiger Auslöser. Bei bis zu 50 % aller PatientInnen mit SFN kann jedoch keine Ursache eruiert werden (idiopathisch) [Oaklander und Nolano 2019]. Seltener ist eine PNP mit vorwiegend motorischer, proximaler oder asymmetrischer Symptomatik. [Heuß 2019, Oaklander und Nolano 2019]. Über 50 % der PatientInnen mit Diabetes mellitus leiden unter einer diabetischen Polyneuropathie (DPN), bei der es zu einem Untergang distal gelegener Axonanteile kommt, wodurch Gefühlsverlust und hartnäckige neuropathische Schmerzen verursacht werden können. Die Prävalenz der DPN ist weltweit steigend und wird von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) auf 366 Millionen im Jahr 2030 geschätzt [Zochodne 2019].

Die chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP) ist eine erworbene Erkrankung, von der je nach Studie 0,8 bis 8,9 pro 100.000 Personen betroffen sind. Dies entspricht ca. 20 % der neudiagnostizierten Neuropathien. Bei zwei Drittel der PatientInnen verläuft die CIDP progressiv und ist meist durch symmetrische Gliederschwäche und Sensibilitätsstörungen, beginnend in den Beinen, gekennzeichnet [Gorson 2012, Lehmann et al. 2019].

Die chronisch idiopathische axonale Polyneuropathie (CIAP) beschreibt eine über sechs Monate bestehende sensomotorische Neuropathie, die durch eine symmetrische axonale Schädigung großkalibriger Nervenfasern (A-Alpha und A-Beta) charakterisiert ist und bei der trotz entsprechender Untersuchung keine Ursache gefunden werden kann [Zis et al. 2016].

Bei kritisch erkrankten PatientInnen (bspw. mit systemischem inflammatorischem Response-Syndrom oder Sepsis) kann eine Polyneuropathie in Kombination mit einer Myopathie (*Critical-Illness*-Polyneuromyopathie, CIPNM) entstehen, mit vermehrtem Auftreten bei Personen über 50 Jahren. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer CIPNM bei künstlich beatmeten PatientInnen liegt bei 25 – 63 % und bei PatientInnen mit Sepsis sogar bei 70 – 100 % [Visser 2006].

## 3 KLINISCHE BEFUNDE EINER PNP

Ein typischer Untersuchungsbefund bei einer PNP ist eine Abschwächung oder ein Ausfall von Muskeigenreflexen, insbesondere des Achillessehnenreflexes. Bei den motorischen Störungen können schlaffe, im Verlauf atrophische Paresen auftreten, wobei an den Beinen die Fuß-/Zehenhebermuskulatur primär betroffen ist. Es kann auch zu Faszikulationen kommen. Zusätzlich können neben Sensibilitätsstörungen auch die Hirnnerven oder das autonome Nervensystem beteiligt sein. Bei letzterem können Pupillenstörungen, trophische Störungen wie Ödeme, Ulkus am Fuß oder

Osteoarthropathie, eine Hypo-/Anhidrosis oder vasomotorische Störungen wie orthostatische Hypotonie sowie Rubeosis plantarum auftreten. Auch viszerale Nerven können betroffen sein, was zu kardiovaskulären (z. B. Ruhetachykardie), gastrointestinalen (z. B. Ösophagusdystonie mit Schluckbeschwerden) oder urogenitalen Störungen (z. B. Blasenentleerungsstörungen) sowie zur Abnahme der Glukoseaufnahme und Glykogensynthese in der Leber oder zum Ausfall der reflektorischen Sekretion des exokrinen Pankreas führen kann [Heuß 2019].

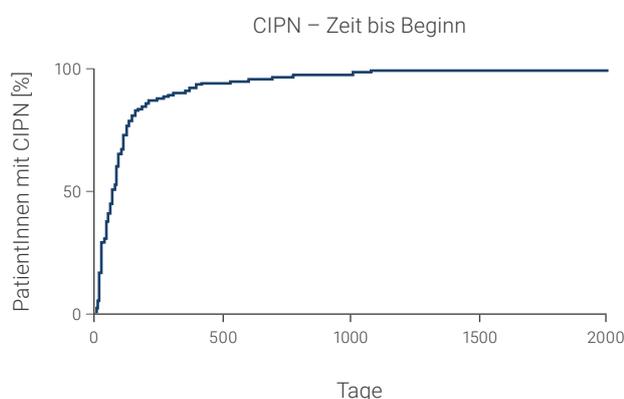
## 4 PNP ALS MÖGLICHE NEBENWIRKUNG EINER CHEMOTHERAPIE (CIPN)

Chemotherapeutika schädigen nicht nur Tumorzellen, sondern auch andere Zelltypen, u. a. Nervenzellen. Infolge der Schädigung von Neuronen kann es insbesondere zu sensiblen Störungen (inkl. neuropathischer Schmerzen) und motorischen Defiziten kommen [Zajackowska et al. 2019]. Das Auftreten dieser Chemotherapie-induzierten Polyneuropathie (CIPN) hängt neben der individuellen Prädisposition auch in erheblichem Maße von der Art des eingesetzten Chemotherapeutikums, der Anwendungsdauer und der Dosierung ab. Insofern ist es wenig verwunderlich, dass Metaanalysedaten die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer CIPN in einer breiten Spanne angeben (zwischen 12 und 96 % der chemotherapeutisch behandelten PatientInnen), wobei die Prävalenz für ein Auftreten während des ersten Monats nach Abschluss der Chemotherapie insgesamt hoch ist (Abbildung 1) und je nach eingesetzten Substanzen ca. 2/3 der PatientInnen davon betroffen sind [Seretny et al. 2014].

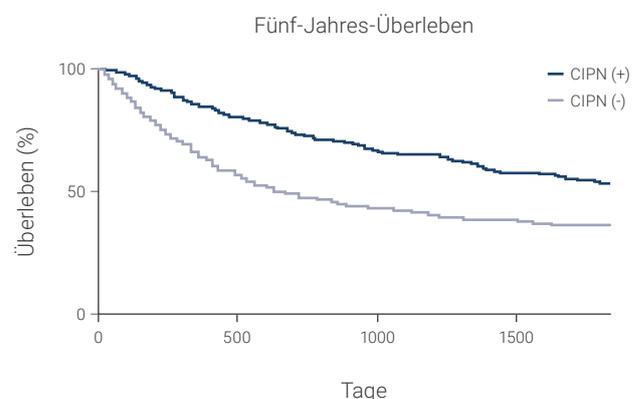
Die Mechanismen, über die Chemotherapeutika toxische Effekte auf Nervenzellen ausüben, sind größtenteils unbekannt, jedoch sind häufig die Spinalganglien oder deren Axone betroffen [Argyriou et al. 2020]. Bei platinbasierten Medikamenten (Cisplatin/Oxaliplatin) ist bekannt, dass sie Addukte mit neuronaler und mitochondrialer DNA formen, sodass die Proteinbiosynthese und mitochondriale Funktion beeinträchtigt wird, im Extremfall wird Apoptose im Neuron induziert [Staff

et al. 2017]. Taxane schädigen in den Nervenzellen vor allem die dynamische Funktion von Mikrotubuli, wodurch der axonale Transport beeinträchtigt wird. Zusätzlich führen Taxane zu einer Schädigung von Ionenkanälen [Toftthagen et al. 2020].

Meist bilden sich die Symptome nach Ende der Chemotherapie zurück, aber es kann vorkommen, dass sie noch Monate persistieren [Colvin 2019]. Das Auftreten von CIPN ist abhängig von der Dosis und den verwendeten Substanzen: Am häufigsten tritt sie bei platinbasierten Therapien auf, gefolgt von Taxanen, Ixabepilon, Thalidomid und Analoga sowie Vincaalkaloiden [Kerckhove et al. 2017, Zajackowska et al. 2019]. CIPN-Symptome können auch erst Wochen oder Monate nach Beendigung der Chemotherapie auftreten. In Studien mit Brustkrebspatientinnen, die mit Taxanen behandelt wurden, bestand bei 30 – 60 % eine CIPN über das Behandlungsende hinaus [Bandos et al. 2018, Bao et al. 2016]. Interessanterweise war das Auftreten von CIPN in einer amerikanischen Studie mit 509 TeilnehmerInnen mit einer signifikant erhöhten Fünf-Jahres-Überlebensrate assoziiert (Abbildung 2). Es wird jedoch vermutet, dass die PatientInnen, bei denen sich eine CIPN entwickelte, auch eine höhere kumulative Chemotherapiedosis erhielten, die mit einem guten Ansprechen der Chemotherapie und folglich mit einer verbesserten Überlebensrate verbunden war [Shah et al. 2018].



**Abbildung 1:** Auftreten von CIPN nach Chemotherapiebeginn; modifiziert nach [Shah et al. 2018].



**Abbildung 2:** Einfluss von CIPN auf die Überlebensrate; modifiziert nach [Shah et al. 2018].

## 4.1 RISIKOFAKTOREN

Für das Auftreten einer CIPN sind diverse Risikofaktoren bekannt. Ein wichtiger Faktor ist das PatientInnenalter; mit höherem Alter steigt das Risiko. Auch das Vorhandensein einer Neuropathie im Vorfeld der Chemotherapie (z. B. diabetische Neuropathie) ist mit erhöhtem Risiko assoziiert. Außerdem besteht bei (ehemaligen) RaucherInnen und PatientInnen mit gestörter Nierenfunktion sowie verringerter Kreatinin-Clearance eine hohe Wahrscheinlichkeit, eine CIPN zu entwickeln [Seretny et al. 2014]. Paraneoplastische Antikörper, Exposition mit anderen neurotoxischen Chemotherapeutika oder direkte krebsbezogene Neuropathien sind weitere Risikofaktoren [Zajaczkowska et al. 2019]. Zudem können die Art der Chemotherapie, die kumulative Dosis, ein erhöhter Body-Mass-Index sowie genetische Faktoren (z. B. Charcot Marie Tooth) und Fehlernährung (Anämie, Hypomagnesiämie, Hypoalbuminämie) eine Rolle spielen [Tofthagen et al. 2020].

## 4.2 SYMPTOME

Die bei CIPN auftretenden Symptome werden in Studien häufig anhand von *Patient Reported Outcomes* (PROs) bewertet und bilden somit die subjektive Wahrnehmung der PatientInnen in Form von Fragebögen ab. Ein in onkologischen Studien verwendeter Fragebogen ist der *Quality-of-Life-Questionnaire*-(QLQ-) CIPN20 der *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC), der anhand von 20 Fragen die Lebensqualität und Beeinflussung durch Neuropathien abfragt [Staff et al. 2017]. Selten kommt die quantitative sensorische Testung (QST) zum Einsatz, bei der mit geeigneten Instrumenten das Tast- oder Vibrationsempfinden gemessen werden kann [Zhi et al. 2019]. Ein spezifischerer Fragenbogen ist der *Total Neuropathy Score*, der sich aus klinischer und apparativer Zusatzdiagnostik zusammensetzt [Cavaletti et al. 2007].

Bei CIPN treten sensible Symptome mit handschuh- und strumpfförmigem Verteilungsmuster meist als Erstes auf, wobei es zu Taubheit (Hypästhesie), Kribbeln (Parästhesie) oder schmerzhafter Berührungswahr-

nehmung (Dysästhesie) durch Berührung (Allodynie) und heiße bzw. kalte Temperaturen kommen kann. Neuropathische Schmerzen, die als stechender, brennender Schmerz oder ähnlich einem elektrischen Schock wahrgenommen werden können oder sich als Allodynie oder Hyperalgesie äußern, sind häufig. In schweren Fällen kann es zum Verlust der Tiefensensibilität kommen. Seltener können motorische Defizite auftreten, die Gangart und Bewegungen beeinflussen und somit das Sturzrisiko erhöhen. Potenzielle autonome Symptome beinhalten orthostatische Hypotonie, Obstipation und veränderte sexuelle oder Harnfunktionalität [Zajaczkowska et al. 2019]. Es kann vorkommen, dass die Symptome erst Monate nach Absetzen der Medikation auftreten oder sich verstärken. Dieses Phänomen wird als *Coasting* bezeichnet und ist insbesondere bei platinbasierter Chemotherapie häufig [Albany et al. 2021].

## 4.3 DIAGNOSE

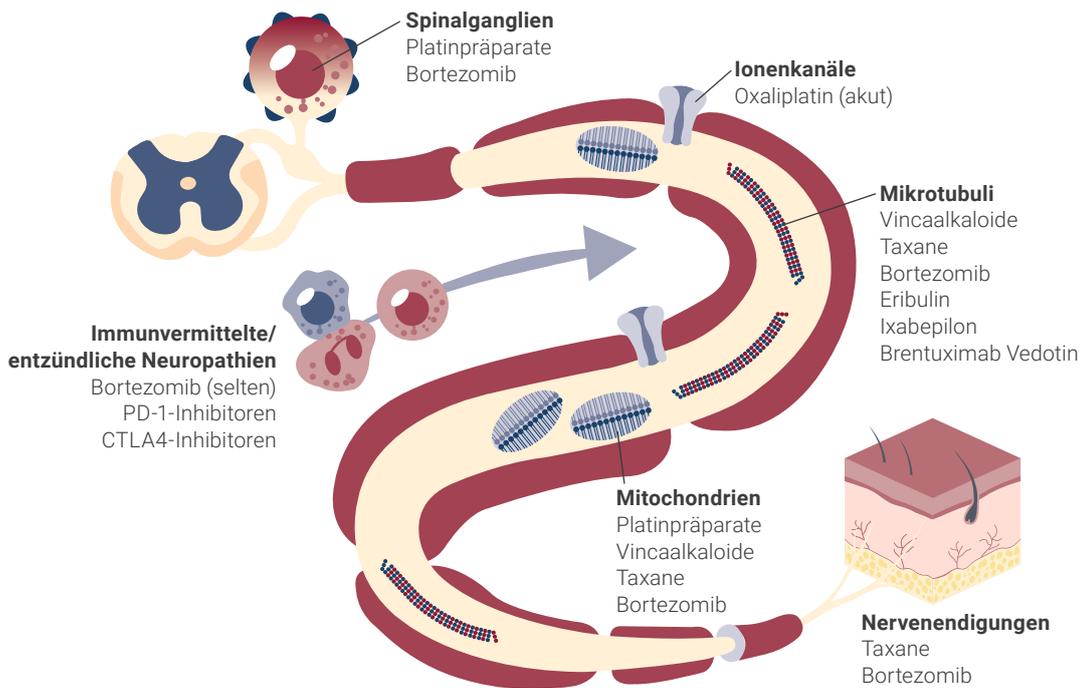
Die Diagnostik bei Verdacht auf eine CIPN sollte eine Anamnese und klinische Untersuchung beinhalten, zur differentialdiagnostischen Abklärung kann Elektrophysiologie und Standardlabor dazukommen. Zudem können u. U. ein erweitertes Labor, Liquoranalytik, Muskel-, Nerv- und Hautbiopsien, genetische Analysen und bildgebende Diagnostik mittels Sonografie oder Magnetresonanztomographie (MRT) notwendig werden [Lehmann et al. 2020].

Zu den bei der Anamnese auf eine Neuropathie hinweisenden Symptomen gehören sensible Reiz- und Ausfallerscheinungen wie z. B. Kribbeln, Stechen, Elektrisieren, Juckreiz oder Taubheitsgefühle, aber auch schmerzlose Wunden. Bei den motorischen Reiz- und Ausfallerscheinungen kann es u. a. zu Muskelzucken, -krämpfen und -schwäche sowie zu Myalgien kommen [Heuß 2019].

Zur Laboranalyse können neben einem großen Blutbild unter anderem die Erhebung der Erythrozytensedimentationsrate, eine umfassende metabolische Untersuchung (Leber- und Nierenfunktion, Blutzucker, HbA1c), Schilddrüsenfunktionstest, Vitamin-B12-Status und Immunfixation von Serumproteinen durchgeführt werden [Lehmann et al. 2020]. Die CIPN-Diagnose er-

folgt hauptsächlich klinisch, der Einsatz von quantifizierbaren Methoden wie der intraepidermalen elektrischen Stimulation wird erprobt [Oyama et al. 2020]. Bisher existieren viele Ansätze, aber noch kein Goldstandard für die Diagnostik. Die Evaluation von PROs, die als

diagnostisches Instrument oft in Studien verwendet werden, wird als wichtig erachtet, jedoch hat sich deren Einsatz bisher nicht flächendeckend auf die alltägliche Anwendung in den Praxen und Kliniken durchgesetzt [McCrary et al. 2017].



**Abbildung 3:** Übersicht der Nervenschädigung verschiedener Krebsmedikamente; modifiziert nach [Staff et al. 2017].  
 CTLA4: *Human Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4*; PD-1: *Programmed-Cell-Death-Protein-1*

#### 4.4 CIPN UNTER PLATINBASIERTER THERAPIE

Platinbasierte Chemotherapien (Cisplatin, Oxaliplatin, Carboplatin) weisen die höchste Rate an CIPN auf, die noch Jahre nach Therapieende bestehen kann, und sind dafür bekannt *Coasting* zu verursachen. Oxaliplatin ist außerdem dafür bekannt, eine akute kälteinduzierte Neuropathie innerhalb von Stunden bis Tagen nach einer einzelnen Dosis auszulösen [Albany et al. 2021, Kerckhove et al. 2017, Staff et al. 2017]. Durch Akkumulation von Platinaddukten im dorsalen Spinalganglion und den Neuronen der Trigeminalganglien treten Neuroinflammation und Erregung peripherer Neurone auf. Außerdem wird die Neurotoxizität der platinbasierten Therapie durch mitochondriale Schädigung und oxidativen Stress beeinflusst (Abbildung 3, Tabelle 2) [Bobylev et al. 2018, Toftagen et al. 2020].

#### 4.5 CIPN UNTER IMMUNMODULIERENDER THERAPIE

Obwohl die immunmodulierenden Therapien mit Antikörpern gegen das *Human Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4* (CTLA-4) oder den *Programmed-Cell-Death-Protein-1* (PD-1-)Rezeptor nicht direkt neurotoxisch sind, kann es dennoch zu Neuropathien kommen. Deren Rate liegt bei Einsatz der Immun-Checkpoint-Inhibitoren Ipilimumab, Tremelimumab (anti-CTLA-4), Pembrolizumab und Nivolumab (anti-PD-1) bei etwa 1 – 3 %, kann aber bei Kombinationen (z. B. Nivolumab und Ipilimumab) auf > 10 % steigen [Mancone et al. 2018, Spain et al. 2017]. Die resultierende CIPN ähnelt inflammatorischen, demyelinisierenden oder vaskulären Neuropathien (Abbildung 3, Tabelle 2).

## 4.6 CIPN UNTER TAXANEN

Taxane (Paclitaxel, Cabazitaxel, Docetaxel) verursachen meist eine dosisabhängige, schmerzhafte sensible Neuropathie aufgrund von Axonopathie, die nach Absetzen der Therapie teilweise reversibel ist. Die Träger-substanz hat einen Einfluss auf die Progression der Neuropathie, so ist diese bei Paclitaxel, das durch einen Albuminpartikel transportiert wird, deutlich schneller reversibel als bei Paclitaxel-Verabreichung mit einer selbst neurotoxischen Trägerlösung (Cremophor) [Klein et al. 2021]. Bei Paclitaxel wurde – ähnlich wie bereits für Oxaliplatin beobachtet – eine akute Neuropathie nach Einzeldosisgabe beschrieben, die von der Wahrnehmung allerdings eher einem zentralen Schmerzsyndrom gleichkommt und normalerweise nicht dosislimitierend ist [Albany et al. 2021]. Neben der akuten Neuropathie kann die CIPN unter Taxanen wie bei den platinbasierten Chemotherapien ebenfalls noch Jahre nach Therapieende bestehen [Kerckhove et al. 2017].

## 4.7 CIPN UNTER BRENTUXIMAB VEDOTIN

Das in der Behandlung von PatientInnen mit Lymphomen eingesetzte Anti-CD30-Antikörperkonjugat Brentuximab Vedotin (BV) führte bei einem signifikanten

Anteil der behandelten PatientInnen zu peripheren Neuropathien [Staff et al. 2017], wobei der Mechanismus der Neuropathie unbekannt ist, da periphere Nervenzellen kein CD30 exprimieren (Abbildung 3, Tabelle 1, Tabelle 2). In einer Studie, in der Betroffene mit *Mycosis fungoides* bzw. Sézary-Syndrom behandelt wurden, verursachte BV bei etwa zwei Drittel der TeilnehmerInnen eine CIPN. Etwa die Hälfte zeigte eine Verbesserung oder eine komplette Rückbildung der Polyneuropathie [Corbin et al. 2017]. Nach einer Kombinationstherapie mit BV und einer AVD (Adriamycin, Vinblastin, Dacarbazin)-Chemotherapie trat bei 78 % der behandelten PatientInnen nach einem medianen Follow-up von drei Jahren eine Verbesserung oder vollständige Remission der Symptome auf [Straus et al. 2020]. Nach einem Follow-up von fünf Jahren nach einer Monotherapie mit BV waren es 90 % [Moskowitz et al. 2018]. Bei PatientInnen mit einem systemischen anaplastischen großzelligen T-Zell-Lymphom lag die Rate der Verbesserung oder vollständigen Remission nach mehreren Jahren Follow-up nach einer BV-Monotherapie bei 91 % [Pro et al. 2017].

Bei Auftreten einer CIPN unter BV kann eine Dosismodifikation, wie in Tabelle 1 dargestellt, durchgeführt werden [Rote Liste 2020]. Dies sollte möglichst zeitnah geschehen, um eine Progression zu stoppen und/oder die Rückbildung zu ermöglichen.

**Tabelle 1:** Dosismodifikation der BV-Monotherapie bei Auftreten von CIPN; modifiziert nach [Rote Liste 2020].

Schweregrad der Neuropathie (Anzeichen und Symptome)	Änderung der Dosis und des Zeitplans
Grad 1 (Parästhesie und/oder verminderte Reflexe, ohne Funktionsverlust)	Dosis und Behandlungsintervalle beibehalten
Grad 2 (Beeinträchtigung der Funktion, jedoch keine Beeinträchtigung der Alltagsaktivitäten)	Die Verabreichung der Dosis verzögern, bis die Toxizität wieder auf $\leq$ Grad 1 oder den Ausgangswert zurückgegangen ist, danach die Behandlung mit einer reduzierten Dosierung von 1,2 mg/kg bis höchstens 120 mg alle 3 Wochen fortsetzen
Grad 3 (Beeinträchtigung der Alltagsaktivitäten)	Die Verabreichung der Dosis verzögern, bis die Toxizität wieder auf $\leq$ Grad 1 oder den Ausgangswert zurückgegangen ist, danach die Behandlung mit einer reduzierten Dosierung von 1,2 mg/kg bis höchstens 120 mg alle 3 Wochen fortsetzen
Grad 4 (sensible Neuropathie, die stark hindernd ist, oder motorische Neuropathie, die lebensbedrohlich ist oder zu einer Lähmung führt)	Behandlung abbrechen

## 4.8 CIPN UNTER VINCAALKALOIDEN

Von den Vincaalkaloiden (Vincristin, Vinblastin, Vinflunin, Vinorelbin) ist Vincristin das Medikament mit der höchsten Neurotoxizität, wobei die ausgelöste Neuropathie nach Absetzen der Therapie normalerweise reversibel ist und sich die Symptome nach durchschnittlich drei Monaten zurückgebildet haben [Grisold et al. 2012, Haim et al. 1991]. Der Schweregrad der CIPN ist in der Regel abhängig von der eingesetzten Dosis und tritt bei den meisten PatientInnen ab einer Anwendung von 4 mg/m<sup>2</sup> mit sensorischen Symptomen in Erscheinung. Bei Dosen über 6 mg/m<sup>2</sup> kann es zu neuropathischen Schmerzen, autonomen Störungen und distaler motorischer Schwäche kommen [Grisold et al. 2012]. Außerdem kann die Kombination von Vinorelbin mit Taxanen bei PatientInnen, die zuvor mit Paclitaxel behandelt wurden, eine schwere CIPN induzieren. Da Vincaalkaloide die Mikrotubulidynamik verändern, entsteht die Neuropathie vermutlich ebenfalls durch die Beeinträchtigung des axonalen Transports entlang der Mikrotubuli und daraus resultierender Axonopathie (Abbildung 3, Tabelle 2) [Grisold et al. 2012]. Insbesondere bei den Vincaalkaloiden kann es zu einer ausgeprägten autonomen Dysfunktion kommen.

## 4.9 CIPN UNTER PROTEASEINHIBITOREN

Unter einer Behandlung mit Bortezomib kommt es bei einem signifikanten Anteil der PatientInnen zu einer CIPN,

wobei der Schweregrad mit Akkumulation der Dosen ansteigt. Nach Absetzen der Therapie tritt normalerweise nach drei bis vier Monaten eine Verbesserung oder eine vollständige Regredienz der Symptome auf [Grisold et al. 2012]. Bei subkutaner Gabe konnte ebenfalls eine Verringerung der Neurotoxizität sowie der Wahrscheinlichkeit und Schwere einer Neuropathie beobachtet werden. Die durch Bortezomib ausgelöste CIPN ist eine axonale sensible Neuropathie der kleinkalibrigen Nervenfasern, die sich klinisch u. a. durch Schmerzen manifestiert. Der genaue Mechanismus ist dabei unbekannt, es wird aber vermutet, dass Bortezomib die Mikrotubulipolymerisation und mitochondriale Funktion in Neuronen beeinflusst (Abbildung 3, Tabelle 3). Die Proteaseinhibitoren Carfilzomib und Ixazomib sind im Vergleich zu Bortezomib mit einer geringeren CIPN-Inzidenz assoziiert [Staff et al. 2017].

## 4.10 CIPN UNTER THALIDOMID

Thalidomid verursacht hauptsächlich sensible Neuropathien, die bei 10 – 55 % der PatientInnen auftreten und bei bis zu 75 % lange nach Therapieende bestehen bleiben. Diese Neuropathien werden vermutlich durch antiangiogene Effekte ausgelöst. Bei Einsatz in Kombination mit Bortezomib kann Thalidomid neuroprotektiv wirken, vermutlich bedingt durch seine antiinflammatorischen Effekte. Die neueren Wirkstoffe Lenalidomid und Pomalidomid scheinen mit einer geringeren Neurotoxizität assoziiert zu sein (Abbildung 3, Tabelle 2) [Kerckhove et al. 2017, Staff et al. 2017].

**Tabelle 2:** Dosismodifikation der Bortezomib-Therapie bei Auftreten von CIPN; modifiziert nach [Rote Liste 2020].

Schweregrad der Neuropathie (Anzeichen und Symptome)	Änderung der Dosis und des Zeitplans
Grad 1 ohne Schmerzen oder Funktionsverlust (asymptomatisch; Verlust von Sehnenreflexen oder Parästhesie)	Dosis und Behandlungsintervalle beibehalten
Grad 1 mit Schmerzen oder Grad 2 (mäßige Symptome; eingeschränkte instrumentelle Alltagsaktivitäten)	Dosis senkung auf 1,0 mg/m <sup>2</sup> oder Änderung des Behandlungsschemas auf 1,3 mg/m <sup>2</sup> einmal wöchentlich
Grad 2 mit Schmerzen oder Grad 3 (schwere Symptome; eingeschränkte Selbstversorgung)	Absetzen der Behandlung, bis die Toxizitätssymptome abgeklungen sind; nach Abklingen der Toxizität erneuter Beginn der Behandlung und Verringerung der Dosis auf 0,7 mg/m <sup>2</sup> einmal wöchentlich
Grad 4 (lebensbedrohliche Folgen; dringende Maßnahmen angezeigt) und/oder schwere autonome Neuropathie	Behandlung abbrechen

**Tabelle 3:** Übersicht der Chemotherapeutika, die CIPN verursachen können; modifiziert nach [Staff et al. 2017].

Mechanismus der CIPN	Medikament (und Kombinationen)	Akute neuropathische Symptome	Art der chronischen Neuropathie	Zusätzliche Eigenschaften
<b>Nuklearer und mitochondrialer DNA-Schaden</b>	Cisplatin		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensible Neuropathie/ Neuronopathie</li> <li>• Ataxie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Häufig „Coasting“</li> <li>• Beteiligung von Hirnnerven: Hörverlust, Tinnitus, Geschmacksverlust</li> <li>• Lhermitte-Zeichen</li> </ul>
	Carboplatin		Sensible Neuropathie	
	Oxaliplatin	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kälteinduzierte Dysästhesien (Hand/Gesicht)</li> <li>• Muskelkrämpfe</li> </ul>	Sensible Neuropathie	Häufig „Coasting“
<b>Destabilisierung von Mikotubulipolymeren</b>	Vincaalkaloide: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vincristin</li> <li>• Vinblastin</li> <li>• Vinorelbin</li> <li>• Vindesin</li> </ul>	Beeinträchtigung des Geschmacks	Sensomotorische Neuropathie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gelegentlich Hirnnerven, Mononeuropathien, autonome Merkmale</li> <li>• „Coasting“ möglich</li> </ul>
	Eribulin		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Demyelinisierung</li> <li>• Sensible Neuropathie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Autonom</li> <li>• Myokymie</li> </ul>
	Brentuximab Vedotin		Sensomotorische Neuropathie	Konjugierter Antikörper
	Trastuzumab-Emtansin		Sensomotorische Neuropathie	Konjugierter Antikörper
<b>Stabilisierung von Mikrotubulipolymeren</b>	Doxetaxel		Sensible Neuropathie	Optische Neuropathie (selten)
	Paclitaxel	Schmerzsyndrom (Myalgie)	Sensible Neuropathie	
	Nab-Paclitaxel		Sensomotorische Neuropathie	
	Cabalitaxel		Sensible Neuropathie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Optische Neuropathie</li> <li>• Verringerte Frequenz von CIPN</li> </ul>
	Ixabepilon		Sensible Neuropathie	
<b>Proteaseinhibitor</b>	Bortezomib Carfilzomib Ixazomib		<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Small-Fiber</i>-Neuropathie (häufig)</li> <li>• Schwere Polyradikulo-neuropathie (selten)</li> </ul>	Weniger CIPN bei subkutaner Gabe von Bortezomib
<b>Anti-Angiogenese</b>	Thalidomid Lenalidomid Pomalidomid		Sensible Neuropathie	Periorale neuropathische Symptome
<b>Sonstiges/unbekannt</b>	Nelarabin			Ähnlich Guillain-Barré-Syndrom mit Myelopathie (selten)
	Suramin		Demyelinisierende Neuropathie	
	Ifosfamid		Sensomotorische Neuropathie	Selten
	Pemetrexed		Selten überwiegend motorisch	

## 5 PRÄVENTION UND MANAGEMENT EINER CIPN

Bisher fehlen präventive Behandlungsoptionen der CIPN. Die Generierung einer Evidenz durch Studiendaten wird durch die Wahl eines geeigneten Studiendesigns erschwert: Da CIPN je nach Medikation nur einen Teil der Chemotherapie-PatientInnen betrifft, muss dies bei der Erprobung einer präventiven Therapie berücksichtigt werden und die Studienpopulation entsprechend groß sein. Außerdem besteht die Möglichkeit, dass die präventive Behandlung den Effekt der Chemotherapie verringern könnte [Colvin 2019, Staff et al. 2017].

Zur Risikominimierung sollte die PatientInnenhistorie vor Beginn der Chemotherapie auf relevante Komorbiditäten und bereits vorhandene neuropathische Symptome untersucht werden und es sollte eine Aufklärung über das mögliche Auftreten von CIPN und den Umgang damit erfolgen. Die PatientInnen sollten ihrerseits Anzeichen von neuropathischen Schmerzen, veränderter sensorischer Wahrnehmung und anderen CIPN-Symptomen im Zuge der Behandlung sofort mitteilen [Wasilewski und Mohile 2021]. Ziele der CIPN-Therapie sind die Kontrolle neuropathischer Schmerzen und die Erhaltung oder Verbesserung der Funktion. Eine therapeutische Verbesserung des Empfindens ist bisher kaum möglich [Tofthagen et al. 2020]. Eine Ausnahme ist das Sensomotoriktraining, das randomisierten kontrollierten Studien zufolge neuropathische Symptome reduzieren kann [Streckmann et al. 2014, Streckmann et al. 2019].

Als Maßnahmen bei CIPN können je nach onkologischer Therapie eine Dosisverringering oder Intervallverlängerung, das Absetzen der Medikation oder ein Wechsel zu einer weniger neurotoxischen Therapie durchgeführt werden [Wasilewski und Mohile 2021]. Physiotherapie und Sensomotoriktraining ist bei allen PatientInnen und insbesondere bei PatientInnen in höherem Alter angeraten. Außerdem sollte auf die Behandlung von Komorbiditäten wie eines Diabetes mellitus geachtet werden, da diese zur Progression der Neuropathie beitragen können [Streckmann et al. 2019, Wasilewski und Mohile 2021].

In der Vergangenheit wurde bereits eine Vielzahl von Medikamenten zur Verringerung des Auftretens von CIPN oder deren Symptome getestet, aber keines davon wird bisher empfohlen [Wasilewski und Mohile 2021, Zajackowska et al. 2019]. Duloxetine in einer Dosierung von 30 – 60 mg könnte laut Studiendaten einen positiven Einfluss auf CIPN-bedingte Schmerzen haben (*Cave: Off-label*; Zulassung bei diabetischer Polyneuropathie) [Smith et al. 2013]. Auch topisch als Pflaster angewendetes Capsaicin (8 %) kann neuropathische Schmerzen verringern (Zulassung bei neuropathischen Schmerzen) [Anand et al. 2019]. Solche topischen Lokalthérapien können insbesondere bei leichten Symptomen lindernd wirken. Antikonvulsiva werden ebenfalls eingesetzt, sind aber insbesondere bei älteren PatientInnen aufgrund ihres Nebenwirkungsprofils mit Vorsicht anzuwenden. Der Einsatz von Opiaten sollte nur bei schwerer Symptomatik erfolgen [Wasilewski und Mohile 2021]. Zudem sollte ein erhöhtes Abhängigkeitspotenzial berücksichtigt werden [Hoffman et al. 2017].

Der Einsatz von Phytopharmaka wird immer wieder diskutiert, konnte allerdings bislang ebenfalls keinen Effektivitätsnachweis erbringen [Schloss et al. 2017].

Als nichtmedikamentöse Behandlung werden zudem Akupunktur, Kältetherapie, Neurofeedback und transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS) postuliert [Wasilewski und Mohile 2021]. In einer Pilotstudie konnte mit sensomotorischem Training eine Verbesserung der CIPN-Symptomatik erzielt werden [Streckmann et al. 2019]. Ebenso wurde in einer Studie mit 70 gynäkologischen Patientinnen durch Anwendung von Photobiomodulation eine Verbesserung des *Modified Total Neuropathy Score* erreicht [Argenta et al. 2017].

Da es bis auf Sensomotoriktraining bis dato keine überzeugende Evidenz für die Prävention und Behandlung von CIPN gibt, bleibt aktuell als wirksamste Intervention die Dosisreduktion, um eine Progredienz der Neuropathie zu verhindern [Argyriou et al. 2020].

## 6 FAZIT

Durch Chemotherapeutika induzierte Polyneuropathien können je nach verwendetem Medikament und der Behandlungsdauer bei einem bedeutenden Teil der PatientInnen als Nebenwirkung einer onkologischen Therapie in Erscheinung treten. Die CIPN kann hierbei bereits während der Behandlung oder erst nach Ende der Therapie entstehen und für einen langen Zeitraum fortbestehen. Die genauen Mechanismen, die zur ursächlichen neuronalen Schädigung führen, sind nicht vollständig aufgeklärt. Häufig sind jedoch Mikrotubuli und Mitochondrien in den Axonen betroffen, wodurch meist Sensibilitätsstörungen und

auch neuropathische Schmerzen entstehen. Die Möglichkeiten zur Prävention der CIPN sind begrenzt und zielen vornehmlich auf eine gute Aufklärung und Überwachung der PatientInnen ab. Auch wenn einige Therapien die Schmerzsymptomatik der CIPN lindern können, fehlen weiterhin klinische Studien zu Medikamenten, die durch Nachweis einer signifikanten Verbesserung der CIPN-Symptome eine Zulassung in dieser Indikation erhalten. Daher sind die Behandlungsoptionen in der Regel noch immer auf einen Medikamentenwechsel oder Unterbrechung bzw. Abbruch der Therapie limitiert.

## 7 LITERATUR

- Albany C**, Dockter T, Wolfe E, et al. Cisplatin-associated neuropathy characteristics compared with those associated with other neurotoxic chemotherapy agents (Alliance A151724). *Support Care Cancer* 2021;29(2):833 – 40
- Alberti P**, Lehmann HC. Chemotherapy induced peripheral neurotoxicity: six essential articles for effective future research. *Exp Neurol* 2020;337:113555
- Anand P**, Elsaifa E, Privitera R, et al. Rational treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy with capsaicin 8% patch: from pain relief towards disease modification. *J Pain Res* 2019;12:2039 – 52
- Argenta PA**, Ballman KV, Geller MA, et al. The effect of photobiomodulation on chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a randomized, sham-controlled clinical trial. *Gynecol Oncol* 2017;144(1):159 – 66
- Argyriou AA**, Bruna J, Park SB, et al. Emerging pharmacological strategies for the management of chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity (CIPN), based on novel CIPN mechanisms. *Expert Rev Neurother* 2020;20(10):1005 – 16
- Bandos H**, Melnikow J, Rivera DR, et al. Long-term peripheral neuropathy in breast cancer patients treated with adjuvant chemotherapy: NRG Oncology/NSABP B-30. *J Natl Cancer Inst* 2018;110(2)
- Bao T**, Basal C, Seluzicki C, et al. Long-term chemotherapy-induced peripheral neuropathy among breast cancer survivors: prevalence, risk factors, and fall risk. *Breast Cancer Res Treat* 2016;159(2):327 – 33
- Bobylev I**, Joshi AR, Barham M, et al. Depletion of mitofusin-2 causes mitochondrial damage in cisplatin-induced neuropathy. *Mol Neurobiol* 2018;55(2):1227 – 35
- Cavaletti G**, Frigeni B, Lanzani F, et al. 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. *Journal of the Peripheral Nervous System* 2007;12:210 – 5
- Colvin LA**. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: where are we now? *Pain* 2019;160 Suppl 1:S1-S10
- Corbin ZA**, Nguyen-Lin A, Li S, et al. Characterization of the peripheral neuropathy associated with brentuximab vedotin treatment of mycosis fungoides and Sezary syndrome. *J Neurooncol* 2017;132(3):439 – 46
- Gorson KC**. An update on the management of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Ther Adv Neurol Disord* 2012;5(6):359 – 73
- Grisold W**, Cavaletti G, Windebank AJ. Peripheral neuropathies from chemotherapeutics and targeted agents: diagnosis, treatment, and prevention. *Neuro Oncol* 2012;14 Suppl 4:iv45 – 54
- Haim N**, Barron SA, Robinson E. Muscle cramps associated with vincristine therapy. *Acta Oncol* 1991;30(6):707 – 11
- Hanewinkel R**, van Oijen M, Ikram MA, et al. The epidemiology and risk factors of chronic polyneuropathy. *Eur J Epidemiol* 2016;31(1):5 – 20
- Heuß D**. 2019. „Diagnostik bei Polyneuropathien.“ In Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.)
- Hoffman EM**, Watson JC, St Sauver J, et al. Association of long-term opioid therapy with functional status, adverse outcomes, and mortality among patients with polyneuropathy. *JAMA Neurol* 2017;74(7):773 – 9
- Kerckhove N**, Collin A, Conde S, et al. Long-term effects, pathophysiological mechanisms, and risk factors of chemotherapy-induced peripheral neuropathies: a comprehensive literature review. *Front Pharmacol* 2017;8:86
- Klein I**, Wiesen MHJ, Albert V, et al. Impact of drug formulations on kinetics and toxicity in a preclinical model of paclitaxel-induced neuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2021; 10.1111/jns.12440
- Lehmann HC**, Burke D, Kuwabara S. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: update on diagnosis, immunopathogenesis and treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019;90(9):981 – 7
- Lehmann HC**, Wunderlich G, Fink GR, et al. Diagnosis of peripheral neuropathy. *Neurol Res Pract* 2020;2:20
- Mancone S**, Lycan T, Ahmed T, et al. Severe neurologic complications of immune checkpoint inhibitors: a single-center review. *J Neurol* 2018;265(7):1636 – 42

- McCrary** JM, Goldstein D, Boyle F, et al. Optimal clinical assessment strategies for chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN): a systematic review and Delphi survey. *Support Care Cancer* 2017;25(11):3485 – 93
- Moskowitz** C, Walewski J, Nademanee A, et al. Five-year PFS from the AETHERA trial of brentuximab vedotin for Hodgkin lymphoma at high risk of progression or relapse. *Blood* 2018;132:2639 – 42
- Oaklander** AL, Nolano M. Scientific advances in and clinical approaches to small-fiber polyneuropathy. *JAMA Neurology* 2019;76(10)
- Oyama** F, Futagami M, Oikiri H, et al. Quantitative evaluation of chemotherapy-induced peripheral neuropathy by using intraepidermal electrical stimulation. *Mol Clin Oncol* 2020;13(2):169 – 74
- Poliakov** I, Toth C. The impact of pain in patients with polyneuropathy. *Eur J Pain* 2011;15(10):1015 – 22
- Pro** B, Advani R, Brice P, et al. Five-year results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma. *Blood* 2017;130(25):2709 – 17
- Rote Liste**. Arzneimittelverzeichnis für Deutschland (einschließlich EU-Zulassungen und bestimmter Medizinprodukte) 2020. Rote Liste Service GmbH (Verlag), 2020
- Schloss** J, Colosimo M, Vitetta L. Herbal medicines and chemotherapy induced peripheral neuropathy (CIPN): a critical literature review. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2017;57(6):1107 – 18
- Seretny** M, Currie GL, Sena ES, et al. Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis. *Pain* 2014;155(12):2461 – 70
- Shah** A, Hoffman EM, Mauermann ML, et al. Incidence and disease burden of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in a population-based cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018;89(6):636 – 41
- Smith** E, Pang H, Cirrincione C, et al. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy. *JAMA* 2013;309(13):1359 – 67
- Spain** L, Walls G, Julve M, et al. Neurotoxicity from immune-checkpoint inhibition in the treatment of melanoma: a single centre experience and review of the literature. *Ann Oncol* 2017;28(2):377 – 85
- Staff** NP, Grisold A, Grisold W, et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a current review. *Ann Neurol* 2017;81(6):772 – 81
- Straus** DJ, Długosz-Danecka M, Alekseev S, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III/IV classical Hodgkin lymphoma: 3-year update of the ECHELON-1 study. *Blood* 2020;135(10):735 – 42
- Streckmann** F, Kneis S, Leifert JA, et al. Exercise program improves therapy-related side-effects and quality of life in lymphoma patients undergoing therapy. *Ann Oncol* 2014;25(2):493 – 9
- Streckmann** F, Lehmann HC, Balke M, et al. Sensorimotor training and whole-body vibration training have the potential to reduce motor and sensory symptoms of chemotherapy-induced peripheral neuropathy – a randomized controlled pilot trial. *Support Care Cancer* 2019;27(7):2471 – 8
- Toftthagen** CS, Cheville AL, Loprinzi CL. The physical consequences of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Curr Oncol Rep* 2020;22(5):50
- Visser** LH. Critical illness polyneuropathy and myopathy: clinical features, risk factors and prognosis. *Eur J Neurol* 2006;13(11):1203 – 12
- Wasilewski** A, Mohile N. Meet the expert: how I treat chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *J Geriatr Oncol* 2021;12(1):1 – 5
- Zajackowska** R, Kocot-Kepska M, Leppert W, et al. Mechanisms of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Int J Mol Sci* 2019;20(6)
- Zhi** WI, Chen P, Kwon A, et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) in breast cancer survivors: a comparison of patient-reported outcomes and quantitative sensory testing. *Breast Cancer Res Treat* 2019;178(3):587 – 95
- Zis** P, Sarrigiannis PG, Rao DG, et al. Chronic idiopathic axonal polyneuropathy: a systematic review. *J Neurol* 2016;263(10):1903 – 10
- Zochodne** DW. The challenges of diabetic polyneuropathy: a brief update. *Curr Opin Neurol* 2019;32(5):666 – 75

## LERNKONTROLLFRAGEN

Bitte kreuzen Sie jeweils nur **eine** Antwort an.

1. Was ist **keine** bekannte Ausprägung einer Polyneuropathie?

- A) *Small-Fiber*-Neuropathie
- B) Anterograde fokale Polyneuropathie
- C) Chronisch idiopathische axonale Polyneuropathie
- D) Chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie
- E) *Critical-Illness*-Polyneuromyopathie

2. Was ist **kein** bekannter Risikofaktor für das Auftreten einer Chemotherapie-induzierten Polyneuropathie (CIPN)?

- A) Fehlernährung
- B) Art des eingesetzten Chemotherapeutikums
- C) Geschlecht der PatientInnen
- D) Erhöhter Body-Mass-Index
- E) Dosierung des eingesetzten Chemotherapeutikums

3. Was ist **kein** typisches sensibles Symptom einer CIPN mit handschuh- und strumpfförmigem Verteilungsmuster?

- A) Sehstörungen
- B) Taubheit (Hypästhesie)
- C) Kribbeln (Parästhesie)
- D) Gesteigerte schmerzhaftige Berührungswahrnehmung (Allodynie)
- E) Gesteigerte Schmerzempfindlichkeit (Hyperalgesie)

4. Welche Aussage zur Diagnose einer CIPN ist **richtig**?

- A) Die Nervenbiopsie stellt den Goldstandard der Diagnose dar.
- B) *Patient Reported Outcomes* (PROs) bilden die diagnostische Grundlage in der alltäglichen Praxis.
- C) Initial wird standardmäßig der Vitamin-D-Status erhoben.
- D) Schmerzlose Wunden gehören zu den möglichen sensiblen Ausfallerscheinungen.
- E) Knochenschmerzen sind ein charakteristisches Symptom.

5. Welche Substanzklasse ist mit der **höchsten CIPN-Rate** assoziiert?

- A) Immunmodulierende Therapeutika
- B) Brentuximab Vedotin
- C) Vincaalkaloide
- D) Proteaseinhibitoren
- E) Platinbasierte Therapeutika

**6. Was ist bei der immunmodulierenden Therapie zu beachten?**

- A)** Die induzierte CIPN besteht oftmals noch nach Jahren bzw. verschlechtert sich.
- B)** Sie wirkt direkt neurotoxisch.
- C)** Die CIPN-Rate kann bei Kombination von zwei Immun-Checkpoint-Inhibitoren ansteigen.
- D)** Aufgrund der hohen CIPN-Rate muss die Therapie häufig abgebrochen werden.
- E)** Bei Einsatz nach vorangegangener Therapie mit platinbasierten Therapeutika können vermehrt motorische Störungen auftreten.

**7. Was ist die empfohlene Vorgehensweise bei Auftreten einer CIPN unter Brentuximab Vedotin (BV)?**

- A)** Abbruch der Behandlung, sobald erste Alltagsaktivitäten beeinträchtigt sind
- B)** Sobald Funktionen beeinträchtigt sind, Verabreichung der Dosis verzögern, bis die Toxizität auf  $\leq$  Grad 1 zurückgegangen ist
- C)** Behandlung mit reduzierter Dosis fortsetzen, sobald Parästhesien und verminderte Reflexe auftreten
- D)** Verabreichung der Dosis verzögern, bis die Toxizität auf Grad 2 zurückgegangen ist, sobald stark behindernde sensorische Neuropathien auftreten
- E)** Dosis beibehalten, aber Behandlungsintervalle vergrößern, sobald Alltagsaktivitäten beeinträchtigt sind

**8. Welche Aussage zu den Chemotherapeutika ist falsch?**

- A)** Vincristin ist unter den Vincaalkaloiden das Medikament mit der höchsten Neurotoxizität.
- B)** Bei Taxanen hat die Trägersubstanz Einfluss auf die Progression der Neuropathie.
- C)** Bei subkutaner Gabe konnte für Bortezomib eine Verringerung der Neurotoxizität sowie der Wahrscheinlichkeit und Schwere einer Neuropathie beobachtet werden.
- D)** Thalidomid kann in Kombination mit Bortezomib neuroprotektiv wirken.
- E)** Wird Cisplatin mit einem Immun-Checkpoint-Inhibitor kombiniert, verlängert sich die Dauer der Neuropathie um bis zu 60 %.

**9. Welches Chemotherapeutikum ist nicht dafür bekannt, eine Neuropathie auszulösen?**

- A)** Vincristin
- B)** Ixabepilon
- C)** Carboplatin
- D)** Epirubicin
- E)** Thalidomid

**10. Für welchen therapeutischen Ansatz liegt bislang kein Effektivitätsnachweis vor?**

- A)** Phytopharmaka
- B)** Sensomotoriktraining
- C)** Duloxetin
- D)** Capsaicinpflaster
- E)** Photobiomodulation

## IMPRESSUM

AUTOR

**Prof. Dr. med. Helmar Lehmann**

Universitätsklinikum  
Köln

INTERESSENKONFLIKTE DES AUTORS

Keine

**Prof. Dr. med. Georg Lenz**

Universitätsklinikum  
Münster

INTERESSENKONFLIKTE DES AUTORS

Vortrags- und Beraterhonorare: Roche, Takeda, Gilead, Janssen, Bayer, BMS/Celgene, Novartis, AstraZeneca, NanoString, Abbvie, Incyte, Morphosys, Genmab, Karyopharm

Wissenschaftliche Projektunterstützung: Roche, Janssen, Bayer, AstraZeneca, BMS/Celgene, Gilead, Morphosys

REDAKTION & LAYOUT

Dr. Daniel Breitkopf & Lisa Sander  
KW MEDIPOINT, Bonn

Die Zertifizierung dieser Fortbildung durch die Bayerische Landesärztekammer wurde von CME MEDIPOINT, Neusäß organisiert.

Diese Fortbildung wurde von Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG mit insgesamt 13.854,- € finanziert. Die Ausarbeitung der Inhalte der Fortbildung wird dadurch nicht beeinflusst.

BEGUTACHTUNG

Diese Fortbildung wurde von zwei unabhängigen Gutachtern auf wissenschaftliche Aktualität, inhaltliche Richtigkeit und Produktneutralität geprüft. Jeder Gutachter unterzeichnet eine Konformitätserklärung.

Diese Fortbildung ist auf [www.cmemedipoint.de](http://www.cmemedipoint.de) online verfügbar.