

# DIAGNOSE UND THERAPIE DER CHEMOTHERAPIE-INDUZIERTEN POLYNEUROPATHIE (CIPN)

## EINE PRAKTISCHE HILFE FÜR DEN KLINISCHEN ALLTAG

**Prof. Dr. med. Michael Patrick Lux<sup>1</sup>, Prof. Dr. med. Helmar Lehmann<sup>2</sup>,  
Prof. Dr. med. Christian Maihöfner<sup>3</sup>, Prof. Dr. med. Ralf Baron<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Frauenklinik St. Louise, Paderborn, St. Josefs-Krankenhaus, Salzkotten, Frauen- und Kinderklinik St. Louise, St. Vincenz Krankenhaus GmbH; <sup>2</sup>Neurologische Klinik, Klinikum Leverkusen; <sup>3</sup>Klinik für Neurologie und Neurophysiologie, Klinikum Fürth; <sup>4</sup>Klinik für Neurologie, Sektion Neurologische Schmerzforschung und -therapie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel

**VNR:2760909012818920013 | Gültigkeit: 03.07.2023 – 03.07.2024**

### 1 EINLEITUNG

Neuropathische Schmerzen sind häufig und können das soziale und berufliche Leben sowie die Lebensqualität der betroffenen PatientInnen massiv beeinträchtigen. Dementsprechend können neuropathische Schmerzen beachtliche gesundheitsökonomische Folgen für die Gesellschaft haben. Die Diagnostik und Therapie haben damit eine große klinische und praktische Bedeutung.

Neuropathische Schmerzen entstehen durch eine Schädigung oder Erkrankung des peripheren und/oder zentralen somatosensorischen Nervensystems [IASP 2019, Jensen et al. 2011, Murnion 2018]. Im zentralen Nervensystem werden neuropathische Schmerzen beispielsweise durch Erkrankungen wie Multiple Sklerose oder einen Schlaganfall ausgelöst, während im peripheren Nervensystem u. a. die postherpetische Neuralgie, postoperative Schmerzsyndrome, die schmerzhafte diabetische Polyneuropathie (DPN) sowie die Chemotherapie-induzierte Polyneuropathie (CIPN) auftreten. Neuropathische Schmerzen sind von den nozizeptiven Schmerzen (z. B. Arthrose-bedingte Schmerzen) abzugrenzen, bei denen eine derartige Nervenschädigung nicht im Vordergrund steht [Schlereth et al. 2019].

Bei KrebspatientInnen spielen neuropathische Schmerzen oftmals eine wesentliche Rolle. Als Ursache kommen sowohl der Tumor (Infiltration/Kompression von Nerven, paraneoplastische Syndrome) als auch die Tumortherapie selbst (Chemotherapie, Strahlentherapie, operative Eingriffe) infrage. Zusätzlich können Begleiterkrankungen wie Diabetes oder Alkoholismus zur Entstehung oder Verschlechterung neuropathischer Beschwerden beitragen [Bennett et al. 2012, Schlereth et al. 2019]. Zudem zeigen KrebspatientInnen aufgrund von Immunsuppression eine höhere Inzidenz für akute Herpes-zoster-Infektionen als der Bevölkerungsdurchschnitt und infolgedessen entwickeln 25 – 50 % der Betroffenen nach der Akutphase der Infektion eine postherpetische Neuralgie [Naleschinski et al. 2012].

Die CIPN stellt eine häufige und mitunter stark beeinträchtigende Ursache neuropathischer Schmerzen dar, die während bzw. nach der Anwendung neurotoxischer Chemotherapeutika auftreten kann. Die Inzidenz der CIPN ist neben der angewandten Dosis auch von der Therapiedauer sowie von Komedikationen, PatientInnen-individuellen Risikofaktoren und insbesondere von der Art der eingesetzten Substanz abhängig [S3-Leitlinie Supportive Therapie 2020].

Tritt eine CIPN bereits während der Tumorthherapie auf, kann dies eine Dosisreduktion oder Intervallverlängerung und unter Umständen sogar den Abbruch der Chemotherapie erfordern [S3-Leitlinie Supportive Therapie 2020]. Somit ist die onkologische Wirksamkeit insbesondere in der Kuration, in der die Dosisdichte einen besonderen Stellenwert hat, gefährdet. Ansonsten nimmt in der Regel die Symptomatik nach Beendigung der Therapie ab, jedoch können auch chronische Verläufe auftreten. So weist substanzübergreifend sechs Monate nach Abschluss der Chemotherapie etwa ein Drittel aller PatientInnen Symptome einer CIPN auf [Seretny et al. 2014]. Zudem ist eine weitere Progression auch nach Absetzen der Substanz möglich („Coasting-Phänomen“) [S3-Leitlinie Supportive Therapie 2020, Staff et al. 2017].

Die CIPN umfasst vielfältige Symptome (abhängig von Chemotherapeutikum und Therapieregime) mit

langfristiger sensibler und funktioneller Beeinträchtigung, mitunter starken Schmerzen und dementsprechend erheblichem Einfluss auf die Lebensqualität (*Quality of Life, QoL*) [Beijers et al. 2014a, Mols et al. 2014]. Zudem kann das tägliche Leben durch erhöhte Verletzungs- und Sturzgefahr der PatientInnen beeinträchtigt sein. Klinisch besteht Konsens darüber, dass eine frühzeitige Behandlung neuropathischer Schmerzen im Hinblick auf Verlauf und Therapieerfolg sowie Verhinderung einer Chronifizierung der Schmerzen vorteilhaft sein kann [Maihöfner und Heskamp 2014].

Ziel dieser Fortbildung ist es, auf der Basis interdisziplinärer Zusammenarbeit einen Überblick über aktuelle Erkenntnisse zur CIPN sowie zur Diagnose und den leitliniengerechten systemischen und topischen Therapiemaßnahmen, einschließlich einer Diagnose- und Therapiehilfe für die klinische Praxis, zu geben.

## 2 CIPN-AUSLÖSENDE CHEMOTHERAPEUTIKA UND IHRE ANGRIFFSPUNKTE

Ursache der CIPN ist die orale oder intravenöse Gabe neurotoxischer Chemotherapeutika zur Behandlung eines Primärtumors und/oder seiner Metastasen. Zu den Chemotherapeutika mit einem hohen neurotoxischen Potential gehören insbesondere Platinderivative (z. B. Cisplatin, Oxaliplatin), Taxane (z. B. Docetaxel, Paclitaxel, nab-Paclitaxel, Cabazitaxel), Vincaalkaloide (z. B. Vincristin), Proteasominhibitoren (Bortezomib) und Immunmodulatoren (Thalidomid), die als Mono- oder Kombinationstherapie u. a. bei soliden Tumoren der Brust, Lunge, Prostata und des Darms sowie bei gynäkologischen Tumoren (Ovar-, Zervix-, Endometriumkarzinom) oder bei nicht soliden Tumoren wie Lymphomen und dem Multiplen Myelom eingesetzt werden [Cioroiu und Weimer 2017, Hausheer et al. 2006, S3-Leitlinie Supportive Therapie 2020].

Die potenziell neurotoxischen Chemotherapeutika nutzen dabei verschiedene Angriffspunkte an den Nerven bzw. verfolgen unterschiedliche Schädigungsmechanismen (**Abbildung 1**) [Gießen-Jung und von Baumgarten 2018, Starobova et al. 2017]. Schäden an axonalen Komponenten (Mikrotubuli, Mitochondrien,

Ionenkanälen oder Blutgefäßen) können zur Degeneration peripherer Nerven (Axonopathie) führen [Alberti und Lehmann 2021, Bobylev et al. 2015]. Aber auch Schäden an den Zellkörpern, v. a. der Spinalganglien (Neuronopathie/Ganglionopathie), oder eine Demyelinisierung der Nervenfasern (Myelinopathie) können pathophysiologische Veränderungen herbeiführen, die zur Entstehung einer CIPN beitragen [Boyette-Davis et al. 2018, Miltenburg und Boogerd 2014].

Zusätzlich zu den vorgenannten Substanzen bzw. Substanzgruppen stehen mittlerweile für die Krebstherapie auch hocheffektive Immuncheckpoint-Inhibitoren zur Verfügung wie Antikörper gegen *Programmed Death-1* (PD-1), *Programmed Death-Ligand 1* (PD-L1) und *Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4* (CTLA-4). Auch die Therapien mit Checkpoint-Inhibitoren (z. B. Ipilimumab, Nivolumab, Atezolizumab und Pembrolizumab) stellen ein Risiko für neurologische Komplikationen dar. Obwohl die Substanzen generell gut verträglich sind, können sich akute und chronische Formen von axonalen und demyelinisierenden Neuropathien mit motorischer oder sensorischer Beteiligung entwickeln [Astaras et al.

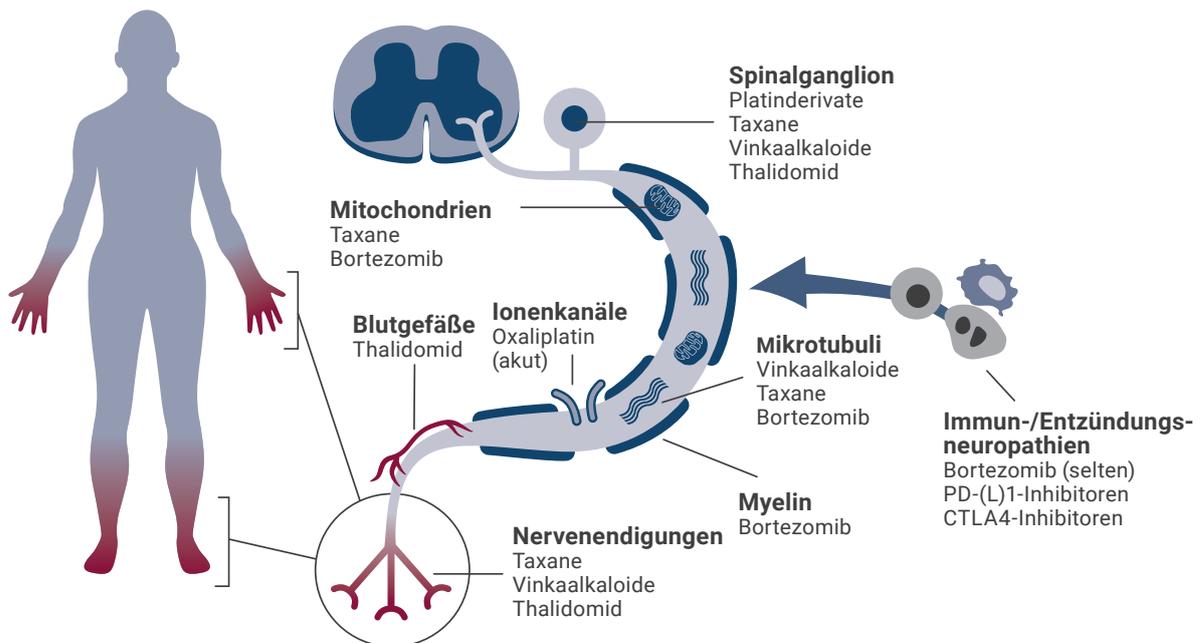
2018]. Die Symptome sprechen teilweise auf Steroide an, eventuell ist auch ein Therapieabbruch erforderlich [Brahmer et al. 2018, Cioroiu und Weimer 2017, Zukas und Schiff 2018]. Auch alle Arten von neurologischen autoimmunen Nebenwirkungen sind potenziell möglich, treten jedoch sehr selten auf.

Für die Entstehung einer CIPN sind neben der Art der Substanz auch die kumulative Dosis und die Dauer der Therapie relevant (**Tabelle 1**) [S3-Leitlinie Supportive Therapie 2020]. Dabei steigen Häufigkeit und Schwere der Erkrankung bei Kombinationstherapie, Vorbehandlung mit potenziell neurotoxischen Chemotherapeutika oder anderen neurotoxischen Medikamenten (z. B. Metformin, Amiodaron, Metronidazol) sowie bei einer vorbestehenden Neuropathie (z. B. im Rahmen eines Diabetes mellitus oder einer alkoholbedingten Neuropathie) an.

Platinderivate und Taxane verursachen sowohl akute als auch chronische Neuropathien. So bewirkt die Therapie mit Oxaliplatin unmittelbar nach der ersten Anwendung bei > 90 % der PatientInnen eine akute periphere Neuropathie, die durch Kälteexposition verstärkt wird und meist innerhalb einer Woche rückläufig ist. Zudem ist eine chronische Form möglich, die nach Therapie-

ende anhält, sich innerhalb von ca. drei Monaten nach der Behandlung zurückbildet, aber auch noch nach > 1 Jahr persistieren kann [Beijers et al. 2014b]. Für manche Chemotherapeutika ist zudem bekannt, dass eine Progression über die Therapie hinaus (*Coasting-Phänomen*, **Tabelle 1**) erfolgen kann [Hershman et al. 2014, S3-Leitlinie Supportive Therapie 2020, Sprauten et al. 2012]. Daneben ist ein Symptombeginn sogar auch Jahre nach Beendigung der Chemotherapie möglich, da manche Chemotherapeutika (z. B. Cisplatin) für lange Zeit im Körper verweilen [Sprauten et al. 2012].

Durch die Formulierung als nab-Paclitaxel (Paclitaxel in Albumin-Nanopartikel gebunden; *nanoparticle albumin-bound paclitaxel*) entsteht eine verbesserte Pharmakokinetik gegenüber dem herkömmlichen lösungsmittelgebundenen Paclitaxel, wodurch eine bessere Wirkung bei verringertem Nebenwirkungspotenzial erwartet wird [Cecco et al. 2014]. Metaanalysedaten legen allerdings nahe, dass unter Monotherapie mit nab-Paclitaxel die Inzidenz und Schwere der CIPN im Vergleich zur lösungsmittelbasierten Paclitaxel-Variante sogar steigt, sodass bei nab-Paclitaxel-Anwendung ein vermehrtes Augenmerk auf eine mögliche CIPN-Entstehung gelegt werden sollte [Guo et al. 2019].



**Abbildung 1:** Angriffspunkte von Chemotherapeutika an den Nerven; modifiziert nach [Gießen-Jung und von Baumgarten 2018, Maihöfner et al. 2021, Park et al. 2013, Staff et al. 2017]. Die Entstehungsmechanismen einer CIPN variieren bei den unterschiedlichen Substanzklassen, zum Teil auch bei verschiedenen Vertretern einer Substanzklasse, z. B. Taxane.

CIPN: Chemotherapie-induzierte Polyneuropathie; CTLA4: Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4; PD-1: Programmed Death-1; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1

**Tabelle 1:** Substanzabhängige Inzidenz und Symptomatik der CIPN mit Angabe relevanter Kumulativdosen; modifiziert nach [Gießen-Jung und von Baumgarten 2018, Guo et al. 2019, Maihöfner et al. 2021, Park et al. 2013, Peng et al. 2017, S3-Leitlinie Supportive Therapie 2020].

Substanz	Kumul. Dosis (mg/m <sup>2</sup> )	Inzidenz	Substanzabhängige Symptomatik
<b>Platinderivate (Coasting-Phänomen* &gt; 30 % der Fälle); v. a. sensible Neuropathie</b>			
Oxaliplatin	85 (akut), 550 (chronisch)	> 90 % (akut) 30 – 50 % (chronisch)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Akute und chronische sensible Neuropathie mit Parästhesien, Taubheitsgefühl, sensorischer Ataxie, Schmerzen und funktionellen Defiziten</li> <li>• Akute Kälte-induzierte Parästhesie, Krämpfe, Faszikulationen</li> </ul>
Cisplatin	300 – 400		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorwiegend sensible Neuropathie</li> <li>• Schmerzhaftes Parästhesie, Taubheitsgefühl, Kribbeln, gestörtes Vibrationsempfinden, sensorische Ataxie</li> </ul>
<b>Taxane (Coasting-Phänomen* selten); vorwiegend sensible Neuropathie, selten motorische und autonome Beteiligung</b>			
Paclitaxel	250	50 % (akut)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Parästhesien, Taubheitsgefühl, Kribbeln und Brennen, schmerzhaftes mechanische Allodynie und Kältesästhesie</li> <li>• Reduziertes Vibrations- und Propriozeptionsempfinden</li> <li>• Bei höheren Dosen Myalgie und Myopathie</li> </ul>
Docetaxel	100	80 – 90 % (chronisch)	
Cabazitaxel		selten	
nab-Paclitaxel	Inzidenz und Schwere im Vergleich zu Paclitaxel höher (NCI-CTC-Schweregrad I-IV: 73 % vs. 46 %, $p < 0,05$ ; NCI-CTC-Schweregrad III-IV: 16 % vs. 5 %, $p < 0,001$ ; insbesondere bei höherer Dosis [ $> 150 \text{ mg/m}^2$ ])		
<b>Vincaalkaloide (Coasting-Phänomen* 30 % der Fälle); vorwiegend sensomotorische und im Verlauf motorische Neuropathie, autonome Beteiligung</b>			
Vincristin	5 – 15	35 – 45 %	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypoästhesie (bis zu 100 %), Kribbelparästhesien, sensorische Ataxie, Feinmotorikstörung</li> <li>• Häufig motorische Symptome mit Muskelkrämpfen und mild ausgeprägter distaler Schwäche</li> <li>• Autonome Störungen mit Obstipation, Miktionsstörungen, posturaler Hypotonie bei ca. 1/3 der PatientInnen</li> <li>• Symptome in 30 % d. F. partiell reversibel</li> </ul>
Vinblastin			
Vinorelbin			
<b>Mikrotubuli-affine Substanzen aus der Wirkstoffklasse der Halichondrine</b>			
Eribulin		< 30 %	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Distal symmetrische axonale, sensorische Neuropathie mit Parästhesien und Taubheitsgefühl</li> <li>• Selten: motorische axonale Neuropathie mit distalen Paresen</li> </ul>
<b>Proteasom-inhibitoren; in erster Linie sensorische Neuropathie mit Schädigung der „Small Fibres“</b>			
Bortezomib	26	30 – 64 %	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schmerzhaftes sensible Neuropathie der dünnen Nervenfasern</li> <li>• Dysästhesien, Brennen, Kältegefühl, Hyperästhesie, Kribbelparästhesien, gestörte Propriozeption, sensorische Ataxie</li> <li>• Autonome Neuropathie einschließlich orthostatischer Hypotension</li> <li>• Symptome häufig nicht vollständig reversibel</li> </ul>
Thalidomid	20.000	10 – 75 %	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kribbelparästhesien, Brennen, Taubheitsgefühl und Dysästhesien</li> <li>• Autonome Symptome mit gastrointestinalen (Übelkeit, Obstipation, Diarrhö) oder kardiovaskulären (posturale Hypotension, Bradykardie) Beschwerden</li> <li>• Gelegentliche Muskelkrämpfe und mild ausgeprägte distale Schwäche</li> <li>• CIPN bei Lenalidomid und Pomalidomid seltener</li> </ul>
<b>Immuncheckpoint-Inhibitoren; sensible und motorische Neuropathie</b>			
Anti-PD-1 (z. B. Nivolumab, Pembrolizumab); Anti-PD-L1 (z. B. Durvalumab, Atezolizumab); Anti-CTLA-4 (z. B. Ipilimumab)		3 %	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Akute und chronische axonale und demyelinisierende sensible und motorische Polyneuropathien</li> <li>• Häufig distal symmetrische Hyp- und Parästhesien sowie proximal betonte Paresen</li> <li>• Selten schwerwiegende Guillain-Barré-ähnliche Verlaufsformen</li> </ul>

CIPN: Chemotherapie-induzierte Polyneuropathie; CTC: *Common Toxicity Criteria*; CTLA4: *Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4*; NCI: *National Cancer Institut*; PD-1: *Programmed Death-1*; PD-L1: *Programmed Death-Ligand 1*

\*Coasting-Phänomen: Weitere Progression nach Absetzen der Substanz

## 3 PRÄVALENZ UND RISIKOFAKTOREN

Die Prävalenz der CIPN nimmt im Allgemeinen nach Therapieende mit der Zeit ab, ist jedoch bei ca. einem Drittel der PatientInnen persistierend. Bei Persistenz über sechs Monate wird von einer chronischen Neuropathie gesprochen. Im Rahmen einer Metaanalyse wurde eine substanzübergreifende Gesamtprävalenz der CIPN (die Prävalenzen einzelner Substanzen variieren zum Teil stark) von 68 % im ersten Monat nach Ende der Chemotherapie berichtet sowie von 60 % nach drei Monaten und 30 % nach sechs oder mehr Monaten nach Abschluss der Behandlung [Seretny et al. 2014]. Dies zeigt sich divergent zu den klinischen Zulassungsstudien der einzelnen Substanzen. So wird

bei den Taxanen meist eine chronische Neuropathie mit 2 – 4 % beziffert. Dieser Unterschied kann durch ein zu kurzes Follow-up der klinischen Studien bedingt sein.

Neben der Art der zur Tumorbehandlung eingesetzten Substanzen begünstigen verschiedene PatientInnen-individuelle Risikofaktoren die Entstehung einer CIPN, darunter beispielsweise vorangegangene Chemotherapie(n) oder vorbestehende Neuropathie(n), Diabetes mellitus, Alkoholmissbrauch, Niereninsuffizienz, Hypothyreose, Vitaminmangel (z. B. B1, B6, B12) sowie Genmutationen (z. B. Charcot-Marie-Tooth) [S3-Leitlinie Supportive Therapie 2020].

## 4 KLINISCHES BILD

### 4.1 SYMPTOMATIK

Die CIPN geht mit einer Reihe von sensiblen, motorischen und autonomen Symptomen einher [Kerckhove et al. 2017, Starobova und Vetter 2017]. Zu den sensiblen Symptomen gehören eine erhöhte Schmerzsensibilität (Hyperalgesie, Allodynie), Missempfindungen (Parästhesien, Dysästhesien) und spontane Schmerzen, die häufig als einschneidend, stechend oder brennend empfunden werden (sog. Plussymptomatik), sowie Gefühlsverlust bis hin zu einem Taubheitsgefühl im Sinne einer Hypästhesie und Hypalgesie (sog. Minus-symptomatik) (**Tabelle 2**) [Edwards et al. 2019]. Da längere Nerven besonders vulnerabel sind, zeigt sich die Symptomatik häufig in Form einer symmetrischen strumpf- und handschuhförmigen Verteilung beginnend in den Zehen und Fingern und bei fortschreitender Erkrankung mit Ausbreitung auf Beine und Arme [S3-Leitlinie Supportive Therapie 2020].

Aufgrund der Anfälligkeit sensibler Nervenfasern für neurotoxische Substanzen überwiegen die sensiblen Symptome zwar (**Tabelle 2**), doch können auch motorische oder autonome Nerven betroffen und funktionell eingeschränkt sein (**Tabelle 3**) [Kerckhove et al. 2017, Starobova und Vetter 2017]. Die klinische Präsentation einer CIPN unterscheidet sich dabei teilweise in Abhängigkeit von der jeweiligen neurotoxischen Substanz (**Tabelle 1**) und entsprechend dem Schädigungsmechanismus am peripheren Neuron (**Abbildung 1**). Platinderivate verursachen z. B. vorwiegend sensible Neuropathien, Taxane und Vinka-Alkaloide bewirken dagegen eine sensomotorische Schädigung, teilweise unter Mitbeteiligung des autonomen Nervensystems.

**Tabelle 2:** Übersicht und Untersuchung der sensiblen Symptome einer CIPN; modifiziert nach [Kerckhove et al. 2017, Starobova und Vetter 2017].

Sensible Symptome		
Symptom	Empfindung	Instrument zur Untersuchung
<b>Negativsymptome</b>		
Hypästhesie	Reduzierte Empfindung nicht schmerzhafter Reize	Finger, Watteträger, Pinsel
Hypalgesie	Reduzierte Empfindung schmerzhafter Reize	Zahnstocher
Pallhypästhesie	Reduzierte Empfindung eines Vibrationsreizes	Stimmgabel (128 Hz)
Thermhypästhesie	Reduzierte Empfindung eines Wärme- oder Kältereizes	Warmer/kalter Gegenstand
<b>Positivsymptome (evoziert oder spontan)</b>		
Parästhesie	Nicht schmerzhaft, anhaltende Missempfindung (Ameisenlaufen, Stromgefühl)	Abfrage: Ja/Nein
Dysästhesie	Schmerzhaftes Missempfindung	Abfrage: Ja/Nein
Spontanschmerz	Nicht durch einen Stimulus erzeugt, meist brennend oder elektrisierend	Abfrage: Ja/Nein
Hyperalgesie	Überschießende Reaktion auf leichten Schmerzreiz	Zahnstocher, Kälte- oder Wärmereiz
Allodynie	Schmerz auf einen üblicherweise nicht schmerzhaften Reiz	Pinsel, Watteträger

**Tabelle 3:** Übersicht der motorischen und autonomen Symptome einer CIPN; modifiziert nach [Kerckhove et al. 2017, Starobova und Vetter 2017].

Motorische Symptome	Autonome Symptome
• Paresen (v. a. Fußheberschwäche)	• Blutdruckschwankungen
• Muskelkrämpfe und -schwäche	• Magenentleerungsstörung, Obstipation
• Eingeschränkte Muskeleigenreflexe (v. a. Achillessehnenreflex)	• Blasenentleerungsstörung, fehlendes Gefühl für Blasenfüllung
	• Schwitzen
	• Potenzstörungen

## 4.2 SCHWEREGRADE

Ausprägung und Schweregrad einer CIPN lässt sich anhand der *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) des *National Cancer Instituts* (NCI) [CTCAE-Version 5.0\_2017] beschreiben. Gemäß der vorliegenden Alltagseinschränkungen werden Polyneuropathien in Schweregrade von 1 bis 4 (milde Ausprägung bis schwere Behinderung oder lebensbedrohlich) eingeteilt (**Tabelle 4**). Hier ist insbesondere die Unterscheidung zwischen Schweregrad 2

(Einschränkung der sog. instrumentellen Aktivitäten des täglichen Lebens, z. B. Kochen, Hausarbeiten, handwerkliche Tätigkeiten) und 3 zu beachten, wobei letzterer bereits mit Einschränkungen von fundamentalen Alltagsaktivitäten und der Selbstversorgung einhergeht. Neben der in der onkologischen Praxis überwiegend angewendeten CTCAE-Klassifizierung kommen auch weitere Einteilungen zum Einsatz, z. B. die NCIC-CTC (*Common Toxicity Criteria* des *National Cancer Information Center*) [Kaplow und Iyere 2017].

**Tabelle 4:** Einteilung der CIPN in Schweregrade nach NCI-CTCAE; modifiziert nach [Kaplow und Iyere 2017].

Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad 5
Asymptomatisch: Verlust der tiefen Sehnenreflexe oder Parästhesien	Mäßige Symptome: Einschränkung der inst- rumentellen Aktivitäten des täglichen Lebens	Schwerwiegende Symptome: Einschränkung der Selbstversorgungsak- tivitäten des täglichen Lebens	Lebensbedrohliche Folgen: Dringende Intervention indiziert	Tod

CIPN: Chemotherapie-induzierte Polyneuropathie; CTCAE: *Common Terminology Criteria of Adverse Events*; NCI: *National Cancer Institut*

Die Inzidenzen der verschiedenen CIPN-Schweregrade variieren in Abhängigkeit von der verabreichten Substanz/Substanzgruppe zum Teil stark (**Tabelle 5**).

**Tabelle 5:** Inzidenz der CIPN-Schweregrade nach verabreichter Substanz/Substanzgruppe; modifiziert nach [S3-Leitlinie Supportive Therapie 2020].

Substanz(-gruppe)	Inzidenzgrad 1 – 2	Inzidenzgrad 3 – 4
Cisplatin	14 – 63 %	7 – 21 %
Oxaliplatin	18 – 100 %	12 – 39 %
Taxane ± Carboplatin	20 – 50 %	6 – 20 %
Vincristin	35 – 45 %	
Thalidomid	≤ 83 %	≤ 35 %
Bortezomib	≤ 50 %	≤ 30 %

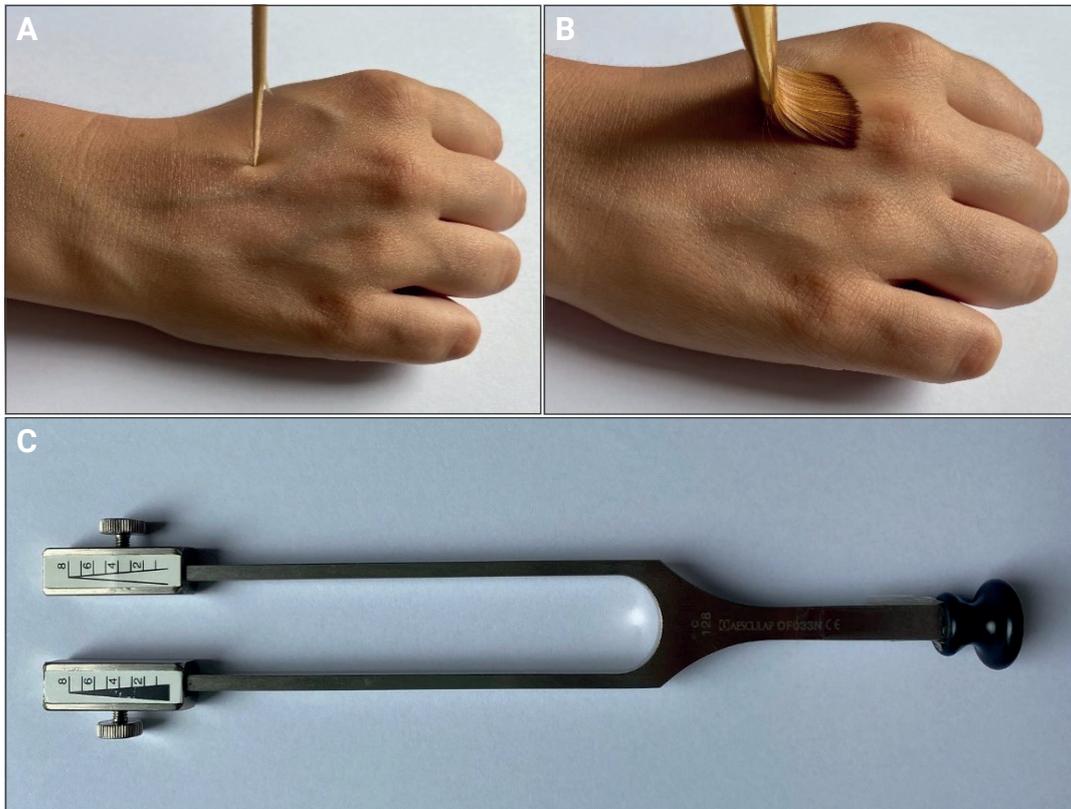
## 5 DIAGNOSE

Neben der klinischen Untersuchung der PatientInnen ist die Anamnese im Hinblick auf charakteristische Symptome sowie gegebenenfalls vorbestehende Risikofaktoren und Komorbiditäten von entscheidender Bedeutung (vor, während und nach einer Chemotherapie) [S3-Leitlinie Supportive Therapie 2020]. Zudem sind Fragen nach Funktionseinschränkungen (Knöpfe schließen, Schuhe binden, Schreiben, Stand- und Gangsicherheit, Koordination etc.) und autonomen Störungen sinnvoll. Gezielte Fragen an die PatientInnen und/oder Angehörigen nach den typischen (sensiblen) Symptomen und Funktionseinschränkungen geben dabei einen ersten Hinweis auf das Vorliegen einer CIPN (modifiziert nach [Lehmann et al. 2016]):

- Haben Sie Kribbeln, Brennen oder Taubheitsgefühl in Händen und/oder Füßen?
- Haben Sie Schmerzen in Händen und/oder Füßen (spontan oder durch leichten Druck, Kälte oder Wärme auslösbar)?

- Laufen Sie unsicher?
- Haben Sie Schwierigkeiten beim Halten von Gegenständen, Öffnen/Schließen von Knöpfen oder Schreiben?

Diese Fragen sollten den PatientInnen vor Beginn einer potenziell neurotoxischen Chemotherapie sowie vor jedem Zyklus gestellt werden. Bei neuropathischen Sensibilitätsstörungen sollte im Rahmen der klinischen Untersuchung auf sensible Positiv- oder Negativzeichen im betroffenen Hautareal geachtet werden. Einige sensible Symptome können mittels sog. *Bedside-Tests* überprüft werden (siehe **Tabelle 2**, **Abbildung 2**). Frühwarnzeichen einer Polyneuropathie ist neben einer Minderung des Vibrationsempfindens an den Extremitäten (Pallhypästhesie) insbesondere auch ein abgeschwächter Achillessehnenreflex. Daher ist die Testung des Vibrationsempfindens und der Muskeleigenreflexe von Beginn an sinnvoll [Cavaletti et al. 2004].



**Abbildung 2:** Beispiele für die Durchführung einfacher *Bedside*-Tests zur Untersuchung der sensorischen Funktion (Positiv- und Negativsymptome). A) Stich mit spitzem Gegenstand (*Pinprick*) zum Nachweis einer Hyp- bzw. Hyperalgesie. B) Pinselstrich zum Nachweis einer Hypästhesie bzw. Allodynie. C) Stimmgabel zur Wahrnehmung des Vibrationsempfindens nach Rydel-Seiffer; die mit dem Handballen angeschlagene oder angezupfte und in Schwingung versetzte Stimmgabel wird mit der Basis an prominenten Knochenstellen im Bereich der oberen (Finger-, Hand- und Ellenbogengelenk) bzw. unteren (Großzehenspitze, Innen- und Außenknöchel, Köpfchen des Mittelfußknochens, Patella) Extremitäten angesetzt. Die Bewertung der Wahrnehmung eines Vibrationsreizes erfolgt durch die Zahlen neben den schwarz bzw. weiß gefüllten Dreiecken, wobei die Normalwerte abhängig vom Ort der Messung und vom Alter der PatientInnen ist [Rydel-Seiffer]; Fotos zur Verfügung gestellt von Prof. Dr. med. Ralf Baron.

Die Untersuchung der Muskelkraft kann durch gezielte Kraftprüfung in einzelnen Muskelgruppen erfolgen. Zu beachten ist dabei insbesondere auch eine Schwäche der Zehenextensoren und in schweren Fällen auch der Fußhebung. Sind die oberen Extremitäten betroffen, treten typischerweise Paresen der kleinen Handmuskulatur auf.

Eine Ergänzung zur ärztlichen Diagnostik kann zudem die Dokumentation der neuropathischen Beschwerden durch die PatientInnen sein [S3-Leitlinie Supportive Therapie 2020]. Zusätzlich können verschiedene Fragebögen die Diagnosestellung und die Erfassung der Symptome sowie ihres Schweregrads erleichtern. Folgende Fragebögen können zur Erfassung neuropathischer Schmerzen und Symptome einer CIPN in der klinischen Routine eingesetzt werden (Auswahl):

- Der **painDETECT®-Fragebogen** [Freyenhagen et al. 2006] dient insbesondere der Abgrenzung von neuropathischen und nozizeptiven Schmerzen und fragt für neuropathische Schmerzen typische Symptome ab, wie z. B. Brennen, Kribbeln, Taubheitsgefühl, thermische Hyperalgesie, Allodynie. Nach Registrierung kostenlos abrufbar unter: <https://www.pfizerpcoa.com/paindetect-screener>.
- Der **QLQ-CIPN20-Fragebogen** (*Quality of Life Questionnaire-CIPN twenty-item scale*) [Lavoie Smith et al. 2013] ist ein Zusatzmodul des standardisierten QLQ-C30-Fragebogens der *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) und umfasst 20 Fragen zu neuropathischen Symptomen einer CIPN sowie deren Einfluss auf die Lebensqualität. Kostenlos abrufbar unter: <https://qol.eortc.org/questionnaire/qlq-cipn20/> (englisch) bzw. deutsche Fassung als Modul des EORTC QLQ-C30-Fragebogens.
- Die **Neurotoxizitätsskala** (Ntx) [Calhoun et al. 2003, Huang et al. 2007] dient der validen Bewertung des Einflusses einer Neuropathie auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität und umfasst elf Elemente, wobei sich auch ein auf vier sensorische Elemente verkürzter Test – insbesondere bei Platin-/Paclitaxel-induzierter Neurotoxizität – als effizient erwiesen hat. Kostenlos abrufbar als Teil des FACT-GOG-NTX unter: <https://www.facit.org/measures/FACT-GOG-NTX> (englisch), eine deutsche Fassung findet sich in [Lehmann et al. 2016].
- Der **Patient Neurotoxicity Questionnaire®** (PNQ) [Hausheer et al. 2006, Shimozuma et al. 2009] ist sowohl für die Diagnose der CIPN als auch im Therapieverlauf einsetzbar. Der Test dient der Erfassung der Inzidenz und Schwere der sensiblen und motorischen Defizite anhand von zwei Elementen und fünf Schweregraden. Die englische Originalversion des Fragebogens ist in der Studie von [Hausheer et al. 2006] abgebildet, eine deutsche Fassung findet sich in [Lehmann et al. 2016].

Auch eine frühzeitige Einbindung anderer Fachrichtungen zur weiteren Abklärung und zum Ausschluss von Differenzialdiagnosen sowie zur Einbindung zusätzlicher Maßnahmen (z. B. elektrophysiologische Untersuchungen) kann die Diagnosestellung unterstützen. Weitere diagnostische Verfahren wie quantitative sensorische Testung (QST) oder Hautbiopsien zur histologischen Bestimmung der C-Faser-Dichte können eingesetzt werden [Backonja et al. 2009, Rolke et al. 2006, Schlereth et al. 2019], sind jedoch mitunter weniger gut für die klinische Routine geeignet.

Als mögliche Differenzialdiagnosen zur CIPN sollten paraneoplastische, hereditäre oder entzündliche Neuropathien sowie das Hand-Fuß-Syndrom ausgeschlossen werden, wobei das Auftreten des Hand-Fuß-Syndroms an bestimmte Therapieformen (insbesondere höher dosiertes pegyliertes, liposomales Doxorubicin sowie Capecitabin als Mono- oder Kombinationstherapie) gebunden ist und mit Hautveränderungen an Handfläche und Fußsohle, wie Erythem, Fissuren und Blasenbildung, einhergeht [Antoine und Camdessanche 2017, Koike und Sobue 2013, Lipworth et al. 2009, S3-Leitlinie Supportive Therapie 2020].

### Häufige diagnostische Kriterien, die auf eine CIPN hinweisen können; modifiziert nach [Paice et al. 2017, Stubblefield et al. 2009].

Symmetrisches, distales, strumpf- und handschuhförmiges Verbreitungsmuster

Vornehmlich sensorische Symptome; motorische und v. a. autonome Symptome sind seltener

Schmerzsymptome (z. B. Brennen, einschließender Schmerz, Kribbeln) in Kombination mit nicht schmerzhaften Symptomen (z. B. Kribbeln, Taubheit oder gestörtes Berührungsempfinden)

Beginn nach Anwendung einer neurotoxischen Chemotherapie (schnell fortschreitend oder in zeitlichem Verzug [Coasting])

Prävalenz und klinische Präsentation abhängig von der Art der angewendeten Substanz, der Dosis und der Anwendungsdauer

## 6 PRÄVENTION

Bisher sind keine konsistenten und klinisch konklusiven Daten verfügbar, die die evidenzbasierte Empfehlung eines Medikaments zur Prävention der CIPN erlauben [Hershman et al. 2014, Loprinzi et al. 2020]. Der Fokus der Prävention liegt daher auf der Vermeidung bzw. Früherkennung der CIPN [Stubblefield et al. 2012]. Dazu gehört auch die frühzeitige Identifizierung von PatientInnen, bei denen z. B. aufgrund vorbestehender Störungen des peripheren Nervensystems ein erhöhtes Risiko für eine CIPN während und nach einer neurotoxischen Chemotherapie zu erwarten ist. Bei CIPN-gefährdeten PatientInnen ist daher eine fortlaufende und multidisziplinäre Begleitung bzw. Überwachung nach Einleitung einer potenziell neurotoxischen Therapie sinnvoll [Stubblefield et al. 2012]. Zusätzlich können individuelle Protokollmodifikationen erwogen werden, um bei erhaltener Wirksamkeit der Therapie die Gefahr einer höhergradigen CIPN zu reduzieren [S3-Leitlinie Supportive Therapie 2020], beispielsweise die Reduktion der Dosis und/oder Expositionsdauer, eine höhere Frequenz (wöchentlich statt 3-wöchentlich bei Paclitaxel), ein Therapiewechsel auf ein weniger neuropathisches Regime (falls möglich), eine Verlängerung der Infusionszeit (bei Oxaliplatin-induzierter akuter kälteabhängiger Dysästhesie) oder eine Änderung der Verabreichungsform (subkutan statt intravenös bei Bortezomib). Einer höhergradigen CIPN kann ggf. auch mittels Kühlung der Extremitäten (Kühlhandschuh, Kühlstrumpf, Hilotherapie) während der Administration bestimmter Chemotherapeutika (z. B. Taxane) vorgebeugt werden (mit Ausnahme von Oxaliplatin-basierten Chemotherapien) [Beijers et al. 2020, Hanai et al. 2018,

Mader et al. 2010, Peyton und Fischer-Carlidge 2019, Sphar et al. 2020]. Zu berücksichtigen ist, dass eine Kühltherapie ggf. schmerzhaft für die PatientInnen sein kann und somit die Abbruchrate hoch ist. Zudem ist die Datenlage weiterhin heterogen.

Eine zunächst beobachtete Wirksamkeit der Kompressionstherapie mittels zu kleiner chirurgischer Handschuhe zur CIPN-Prophylaxe unter Paclitaxel-Therapie konnte in einer nachfolgenden doppelt verblindeten Phase-II-Studie keinen signifikanten Effekt erbringen und fußt daher auf geringer Evidenz [Kotani et al. 2021, Tsuyuki et al. 2019].

Eine aktuell empfohlene Präventionsmaßnahme stellt die Bewegungstherapie (Kräftigung, Vibrationstraining, Gangschulung und Gleichgewichtstraining) dar, die mit Beginn der Chemotherapie initiiert werden sollte [S3-Leitlinie Supportive Therapie 2020]. Literaturdaten geben erste Hinweise auf eine Reduktion der CIPN-bedingten Beschwerden und Funktionsstörungen durch bewegungstherapeutische Maßnahmen [Courneya et al. 2014, Duregon et al. 2018, Hershman et al. 2014, Kleckner et al. 2018, S3-Leitlinie Supportive Therapie 2020, Streckmann et al. 2014b, Zimmer et al. 2018].

Ein weiterer wichtiger Aspekt ist die ausführliche Aufklärung der PatientInnen über die CIPN sowie die assoziierte Symptomatik, um frühzeitig Kenntnis über möglicherweise auftretende Symptome zu erhalten und das weitere Vorgehen zeitnah abzustimmen.

## 7 PHARMAKOLOGISCHE UND NICHT PHARMAKOLOGISCHE THERAPIE

Im Folgenden werden die zur Verfügung stehenden systemischen und topischen sowie nicht pharmakologischen Therapiemaßnahmen unter Berücksichtigung der Empfehlung in Leitlinien beschrieben.

Bei neuropathischen Schmerzen im Allgemeinen wirksame Medikamente wie Antidepressiva, Antikonvulsiva

und Opiode zeigten in Studien bei CIPN nicht die erwartete Wirksamkeit. Zudem werden für die CIPN abweichende Pathomechanismen gegenüber peripheren Neuropathien anderer Genese vermutet, wodurch die Vergleichbarkeit eingeschränkt und Vorsicht bei der Übertragung von Studienergebnissen zu peripheren Neuropathien anderer Ätiologie auf die CIPN geboten

ist [S3-Leitlinie Supportive Therapie 2020]. Die aktuelle Leitlinie der ASCO (*American Society of Clinical Oncology*) spricht lediglich noch eine Empfehlung für Duloxetin aus, während trizyklische Antidepressiva (TCA) und Gabapentinoide aufgrund fehlender Evidenz für die Wirksamkeit bei CIPN nicht mehr explizit in Betracht gezogen werden [Loprinzi et al. 2020].

Detaillierte Beschreibungen einer Auswahl von Medikamenten zur Therapie der CIPN mit Wirkmechanismen,

Dosierungen und relevanten Nebenwirkungen sind in **Tabelle 6** zusammengefasst, die Therapieempfehlungen der Leitlinien, einschließlich Empfehlungsgrad, sind der **Tabelle 7** zu entnehmen. Dabei ist zu berücksichtigen, dass einige Therapieoptionen zwar in der klinischen Praxis analog zu anderen neuropathischen Entitäten und aus Mangel an evidenzbasierten Alternativen bei der Behandlung der CIPN Einsatz finden, ggf. aber nicht über eine Zulassung in dieser Indikation verfügen (der jeweilige Zulassungsstatus ist aufgeführt).

**Tabelle 6:** Überblick über mögliche Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppen zur Behandlung einer CIPN einschließlich der Wirkmechanismen, Dosierungen und häufigen Nebenwirkungen. Bitte den jeweiligen Zulassungsstatus der Medikamente beachten. Teilweise ist der Einsatz bei neuropathischen Schmerzen bzw. bei CIPN in der EU außerhalb der Zulassung (Off-Label).

Wirkstoff (-gruppe)	Wirkmechanismus	Startdosis	Aufdosierung Zieldosis (ZD) Maximaldosis (Max)/Tag (d)	Besonderheiten und wichtige Nebenwirkungen <sup>1</sup>	Referenzen
<b>SELEKTIVE SEROTONIN-NORADRENALIN-WIEDERAUFNAHMEHEMMER (SSNRI)</b>					
<i>Duloxetin</i> (Zulassung für diabetische Polyneuropathie)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Analgetische Eigenschaften aufgrund präsynaptischer Wiederaufnahmehemmung von Serotonin und Noradrenalin<sup>2</sup></li> <li>Erhöhte Aktivierung des inhibitorischen Systems der absteigenden Nerven (Schmerzinhibition)</li> </ul>	30 mg (morgens)	30 mg alle 4 – 7 Tage <b>ZD:</b> 60 mg/d morgens (evtl. bis 120 mg) <b>Max:</b> 120 mg/d	<ul style="list-style-type: none"> <li>Übelkeit (Einnahme mit dem Essen reduziert Übelkeit), Erbrechen, Mundtrockenheit, Kopfschmerzen, Schwindel, Blutdruckanstieg</li> <li>Dosisanpassung bei Rauchern (Wirkungsverlust)</li> <li><u>Cave:</u> CYP-Interaktionen, keine Kombination mit serotonerg wirksamen Substanzen, MAO-Hemmern oder Johanniskraut; keine Kombination mit Tramadol, Triptanen oder Johanniskraut-Präparaten</li> </ul>	[1 – 3]
<i>Venlafaxin</i> (Off-Label)		37,5 mg (morgens)	75 mg wöchentlich <b>ZD:</b> 150 – 300 mg/d, 1 – 2 Dosen <b>Max:</b> 300 mg/d	<ul style="list-style-type: none"> <li>Übelkeit, Erbrechen, Mundtrockenheit, Kopfschmerzen, Gewichtsabnahme, Nervosität, vermehrtes Schwitzen, Bluthochdruck</li> <li>Antriebssteigernd</li> <li><u>Cave:</u> Keine Kombination mit serotonerg wirksamen Substanzen, MAO-Hemmern oder Johanniskraut</li> </ul>	[1,2,4]

Wirkstoff (-gruppe)	Wirkmechanismus	Startdosis	Aufdosierung Zieldosis (ZD) Maximaldosis (Max)/Tag (d)	Besonderheiten und wichtige Nebenwirkungen <sup>1</sup>	Referenzen
<b>TRIZYKLISCHE ANTIDEPRESSIVA (TCA)</b>					
<i>Amitriptylin</i> (Zulassung für neuropathische Schmerzen)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Präsynaptische Wiederaufnahmehemmung biogener Amine (z. B. Noradrenalin, Serotonin)<sup>2</sup></li> <li>• Blockierung spannungsabhängiger Natriumkanäle</li> </ul>	10 – 25 mg (abends)	10 – 25 mg alle 7 Tage <b>ZD:</b> 50 – 75 mg/d als Einmalgabe unretardiert abends, bei begleitender Depression 75 – 150 mg <b>Max:</b> 150 mg/d	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Müdigkeit, Schwindel, Miktions- und Akkomodationsstörungen, Hypotonie, Gewichtszunahme; langsame Aufdosierung notwendig, Alter und Gewicht der PatientInnen müssen bei der Dosierung berücksichtigt werden</li> <li>• Amitriptylin: dämpfend (Sturzgefahr!)</li> <li>• Nortriptylin: leicht antriebssteigernd</li> </ul> <p><u>Cave:</u> QT-Intervallverlängerung (EKG-Kontrollen!); bekannte Herzrhythmusstörungen, Herzinsuffizienz (<u>Cave:</u> Anthrazyklin-haltige Therapien und andere kardiotoxische Chemotherapien), Glaukom, Prostatahyperplasie, CYP-Interaktionen</p>	[1,2,5,6]
<b>ANTIKONVULSIVA</b>					
<b>Kalziumkanal-Modulatoren (<math>\alpha_2</math>-<math>\delta</math>-Untereinheit)<sup>3</sup></b>					
<i>Gabapentin</i> (Zulassung für periphere neuropathische Schmerzen)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bindung an spannungsabhängige Kalziumkanäle auf nozizeptiven Neuronen</li> <li>• Reduktion des aktivierenden Kalziumeinstroms in periphere/zentrale Neurone</li> </ul>	3 x 100 mg (Beginn mit abendlicher Dosis)	Täglich um 300 mg steigern bis 1.200 mg/d, dann falls erforderlich wöchentlich um 600 mg steigern <b>ZD:</b> 1.200 – 3.600 mg/d, 3 – 4 Dosen <b>Max:</b> 3.600 mg/d	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schläfrigkeit, Schwindel, periphere Ödeme, Gangstörungen</li> <li>• Stürze und sturzbedingte Verletzungen</li> <li>• Kaum Interaktionen, Dosis an Nierenfunktion anpassen, verzögerter Wirkbeginn</li> </ul>	[1,7,8]

Wirkstoff (-gruppe)	Wirkmechanismus	Startdosis	Aufdosierung Zieldosis (ZD) Maximaldosis (Max)/Tag (d)	Besonderheiten und wichtige Nebenwirkungen <sup>1</sup>	Referenzen
<b>Kalziumkanal-Modulatoren (<math>\alpha 2</math>-<math>\delta</math>-Untereinheit)<sup>3</sup></b>					
<b>Pregabalin</b> (Zulassung für periphere und zentrale neuropathische Schmerzen)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bindung an spannungsabhängige Kalziumkanäle auf nozizeptiven Neuronen</li> <li>• Reduktion des aktivierenden Kalziumeinstroms in periphere/ zentrale Neurone</li> </ul>	2 x 50 – 75 mg (Beginn mit abendlicher Dosis)	Nach 3 – 7 Tagen Steigerung um 50 – 75 mg auf 150 mg/d, dann falls erforderlich wöchentlich um 150 mg steigern <b>ZD:</b> 150 – 600 mg/d, 2 Dosen <b>Max:</b> 600 mg/d	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Benommenheit, Schläfrigkeit, periphere Ödeme, Gangstörungen, Gewichtszunahme</li> <li>• Stürze und sturzbedingte Verletzungen</li> <li>• Kaum Interaktionen, lineare Plasmakonzentration, Dosis an Nierenfunktion anpassen, verzögerter Wirkbeginn</li> <li>• Anxiolytische Wirkung <u>Cave:</u> Erhöhtes Abhängigkeitspotential</li> </ul>	[1,7,8]
<b>Natriumkanal-Modulatoren</b>					
<b>Carbamazepin</b> (Zulassung für Trigeminusneuralgie und diabetische Neuropathie)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stabilisierung der Natriumkanäle im inaktiven Zustand auf sensibilisierten nozizeptiven Neuronen</li> <li>• Reduktion der spontanen Aktivität der Neurone</li> <li>• Inhibition der Glutamat-Freisetzung</li> </ul>	100 – 200 mg (abends)	200 mg alle 3 – 7 Tage <b>ZD:</b> 400 – 800 mg/d, 2 Dosen <b>Max:</b> 1.400 mg/d	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Goldstandard-Substanz bei Trigeminusneuralgie</li> <li>• Kognitive Beeinträchtigung, Blutbildveränderungen, Leberschäden, Hyponatriämie, Hautausschlag</li> <li>• Medikamenteninteraktionen wegen Enzyminduktion, langsame Aufdosierung notwendig <u>Cave:</u> CYP-Interaktionen</li> </ul>	[2,9]

Wirkstoff (-gruppe)	Wirkmechanismus	Startdosis	Aufdosierung Zieldosis (ZD) Maximaldosis (Max)/Tag (d)	Besonderheiten und wichtige Nebenwirkungen <sup>1</sup>	Referenzen
<b>OPIOIDE INKL. MOR/NRI</b>					
Auf Basis der analgetischen Potenz Unterscheidung von niedrigpotenten/schwach wirksamen (z. B. Tramadol) und hochpotenten/stark wirksamen (z. B. Oxycodon, Tapentadol) Opioiden; Cave: Abhängigkeit, Missbrauch, Möglichkeit einer Atemdepression					
<p><b>Opioide</b> z. B. <i>Tramadol retard, Oxycodon retard und Tapentadol retard</i> (Zulassung für mäßig starke bis starke [Tramadol] bzw. für starke Schmerzen [Oxycodon, Tapentadol])</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Agonistische Effekte am <math>\mu</math>-Opioidrezeptor</li> <li>• Tramadol wirkt zusätzlich über noradrenerge und serotonerge Wiederaufnahmehemmung auf das inhibitorische System absteigender Nerven analgetisch</li> <li>• Bei Tapentadol tragen Opioid-Rezeptor-Agonismus (MOR) und Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmung (NRI) synergistisch zur Analgesie bei</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tramadol retard: 2(-3) x 50 – 100 mg</li> <li>• Oxycodon retard: 2(-3) x 5 – 10 mg</li> <li>• Tapentadol retard: 2(-3) x 50 mg</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tramadol retard: 50 – 100 mg alle 3 – 4 Tage <b>ZD:</b> 100 – 200 mg/d, 2(-3) Dosen <b>Max:</b> 600 mg/d</li> <li>• Oxycodon retard: Individuell</li> <li>• Tapentadol retard: 100 mg alle 3 – 4 Tage <b>ZD:</b> 100 – 200 mg/d, 2(-3) Dosen <b>Max:</b> 500 mg/d</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tramadol retard: Übelkeit, Hypotonie, Dosisreduktion bei eingeschränkter Nierenfunktion <u>Cave:</u> Keine Kombination mit serotonergen Substanzen oder Duloxetin (Gefahr eines Serotonin-Syndroms)</li> <li>• Oxycodon retard: Übliche Opioid-NW, Dosisreduktion bei Leber- oder Niereninsuffizienz</li> <li>• Tapentadol retard: Übliche Opioid-NW, Dosisreduktion bei Leber- oder Niereninsuffizienz</li> </ul>	[1,2,9-11]
<b>TOPIISCHE THERAPIEN</b>					
<p><i>Lidocain 700 mg (5 %)</i> (Zulassung für postherpetische Neuralgie)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibition ektopischer Aktionspotentiale durch Blockierung der Natriumkanäle auf hyperaktiven dermalen Nozizeptoren</li> <li>• Zusätzliche Analgesie durch antiinflammatorische Eigenschaften</li> <li>• Lokaler Hautschutz (v. a. bei Allodynie) und kühlender Effekt</li> </ul>	700 mg (5 %); 10 x 14 cm; 1 x täglich, mind. 12 Stunden Pause	Bis zu 3 Gelpflaster pro Tag für 12 Stunden möglich	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erythem und Unverträglichkeitsreaktionen am Applikationsareal</li> <li>• Systemische Nebenwirkungen oder Medikamenten-Wechselwirkungen unwahrscheinlich</li> <li>• Wirkt analgetisch, aber nicht anästhetisch (kein Taubheitsgefühl)</li> </ul>	[1]

Wirkstoff (-gruppe)	Wirkmechanismus	Startdosis	Aufdosierung Zieldosis (ZD) Maximaldosis (Max)/Tag (d)	Besonderheiten und wichtige Nebenwirkun- gen <sup>1</sup>	Referenzen
<b>Capsaicin 179 mg (8 %)</b> (Zulassung zur topischen Therapie peripherer neuropathischer Schmerzen jeglicher Art)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hochselektiver Agonist am TRPV1-Rezeptor epidermaler Nozizeptoren (C- und Aδ-Fasern)</li> <li>• Die intrazellulären Mechanismen bewirken eine reversible Degeneration (Defunktionalisierung) der epidermalen Nozizeptoren, was eine nachhaltige Schmerzlinderung ermöglicht</li> </ul>	179 mg (8 %); 14 x 20 cm; 1 x 30 min bzw. 60 min; mind. 60 Tage Pause	1 – 4 Pflaster pro Anwendung alle 3 Monate oder später; eine erneute Behandlung nach weniger als 3 Monaten kann für einzelne PatientInnen in Betracht gezogen werden (Mindestintervall: 60 Tage)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erythem, Rötung, Brennschmerz und Unverträglichkeitsreaktionen an der Applikationsstelle, temporäre Schmerzzunahme ggf. mit Blutdruckanstieg</li> <li>• Unerwünschte Reaktionen meist mild bis moderat und vorübergehend</li> <li>• Systemische Nebenwirkungen oder Medikamenten-Wechselwirkungen nicht zu erwarten</li> </ul>	[1,12-17]

CYP: Cytochrom P450; MOR/NRI:  $\mu$ -Opioid-Rezeptoragonist/Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; TRPV1: *Transient Receptor Potential Vanilloid 1*, Hitze-Capsaicin-Rezeptor

<sup>1</sup>Ausführliche Beschreibungen der potenziellen Nebenwirkungen sind den entsprechenden Fachinformationen der einzelnen Substanzen zu entnehmen;

<sup>2</sup>Noradrenalin scheint dabei eine wichtigere Rolle zu spielen als Serotonin [Finnerup et al. 2015, Obata 2017]; <sup>3</sup>Kürzlich informierte die US-amerikanische Arzneimittelbehörde FDA über das Risiko der Atemdepression im Zusammenhang mit der Anwendung von Gabapentinoiden (Pregabalin, Gabapentin). Hiervon sind insbesondere PatientInnen mit respiratorischen Risikofaktoren wie der Einnahme weiterer zentral dämpfender Arzneimittel (z. B. Opiode, Anxiolytika, Antidepressiva, Antihistaminika) oder Lungenerkrankungen betroffen (<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-about-serious-breathing-problems-seizure-and-nerve-pain-medicines-gabapentin-neurontin>).

Quellen: [1] Otto et al. *Internist* 2019;60:711 – 23; [2] Schlereth et al. S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie 2019; [3] Smith et al. *2013;309(13):1359 – 67*; [4] Durand et al. *Ann Oncol* 2012;23(1):200 – 5; [5] Hammack et al. *Pain* 2002;98(1-2):195 – 203; [6] Kautio et al. *J Pain Symptom Manage* 2008;35(1):31 – 9; [7] Mishra et al. *Am J Hosp Palliat Care* 2012;29(3):177 – 82; [8] Rao et al. *Cancer* 2007;110(9):2110 – 8; [9] Finnerup et al. *Lancet Neurol* 2015;14(2):162 – 73; [10] Nagashima et al. *Support Care Cancer* 2014;22(6):1579 – 84; [11] Sommer et al. *Eur J Pain* 2020;24(1):3 – 18; [12] Anand und Bley. *Br J Anaesth* 2011;107(4):490 – 502; [13] Filipczak-Bryniarska et al. *chemotherapy-induced peripheral neuropathy: single-center experience. Med Oncol* 2017;34(9):162; [14] Maihöfner und Heskamp. *Curr Med Res Opin* 2013;29(6):673 – 83; [15] van Nooten et al. *Clin Ther* 2017;39(4):787 – 803 e18; [16] Vinik et al. *BMC Neurol* 2016;16(1):251; [17] Anand et al. *J Pain Res* 2019;12:2039 – 52

**Tabelle 7:** Überblick über die Therapieempfehlungen in den Leitlinien der führenden Fachgesellschaften zur Behandlung einer CIPN; modifiziert nach [Loprinzi et al. 2020, S3-Leitlinie Supportive Therapie 2020, Schlereth et al. 2019]. Bitte den jeweiligen Zulassungsstatus der Medikamente bei neuropathischen Schmerzen beachten (s. Tabelle 6).

Wirkstoff(-gruppe)	Empfehlung		
	S3-Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“ [S3-Leitlinie Supportive Therapie 2020]	S2k-Leitlinie „Diagnose und nicht interventionelle Therapie neuropathischer Schmerzen“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) [Schlereth et al. 2019]	Leitlinien-Update der ASCO ( <i>American Society of Clinical Oncology</i> ) [Loprinzi et al. 2020]
<b>SELEKTIVE SEROTONIN-NORADRENALIN-WIEDERAUFNAHMEHEMMER (SSNRI)</b>			
<b>Duloxetine</b> (Zulassung für diabetische Polyneuropathie)	+ Empfehlungsgrad B, Evidenzgrad 1b	+ Expertenkonsens	(+) Moderate Empfehlung, evidenzbasiert (mittlere Qualität), Nutzen-Risiko-Verhältnis ausgeglichen
<b>Venlafaxin</b> (Off-Label)	(+) Expertenkonsens	(+) Expertenkonsens: In Einzelfällen zu erwägen	keine Angaben

Wirkstoff(-gruppe)	Empfehlung		
	S3-Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“ [S3-Leitlinie Supportive Therapie 2020]	S2k-Leitlinie „Diagnose und nicht interventio-nelle Therapie neuropathischer Schmerzen“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) [Schlereth et al. 2019]	Leitlinien-Update der ASCO (American Society of Clinical Oncology) [Loprinzi et al. 2020]
<b>TRIZYKLISCHE ANTIDEPRESSIVA (TCA)</b>			
<i>Amitriptylin</i> , (Zulassung für neuropathische Schmerzen)	Amitriptylin: <b>(+)</b> Empfehlungsgrad 0, Evidenzgrad 1b	<b>+</b> Expertenkonsens	- Keine Empfehlung*, Evidenzstärke: gering (geringe Qualität); Nortriptylin: keine Angaben
<i>Nortriptylin</i> (Off-Label)	Nortriptylin: keine Angaben		
<b>ANTIKONVULSIVA</b>			
<b>Kalziumkanal-Modulatoren (<math>\alpha 2</math>-<math>\delta</math>-Untereinheit)</b>			
<i>Gabapentin</i> (Zulassung für periphere neuropathische Schmerzen)	<b>(+)</b> Empfehlungsgrad 0, Evidenzgrad 1b	<b>+</b> Expertenkonsens	- Keine Empfehlung*, Evidenzstärke: gering (geringe Qualität)
<i>Pregabalin</i> (Zulassung für periphere und zentrale neuropathische Schmerzen)	<b>(+)</b> Expertenkonsens	<b>+</b> Expertenkonsens	Keine Empfehlung*, Evidenzstärke: gering (geringe Qualität)
<b>Natriumkanal-Modulatoren</b>			
<i>Carbamazepin</i> (Zulassung für Trigeminusneuralgie und diabetische Neuropathie)	keine Angaben	- Expertenkonsens	keine Angaben
<b>OPIOIDE INKL. MOR/NRI</b>			
<i>Opiode</i> z. B. Tramadol retard, Oxycodon retard und Tapentadol retard (Zulassung für mäßig starke bis starke [Tramadol] bzw. für starke Schmerzen [Oxycodon, Tapentadol])	<b>(+)</b> Expertenkonsens	<b>(+)</b> Expertenkonsens	keine Angaben
<b>TOPIISCHE THERAPIEN</b>			
<i>Lidocain 700 mg (5 %)</i> (Zulassung für postherpetische Neuralgie)	<b>(+)</b> Expertenkonsens	<b>(+)</b> Expertenkonsens	keine Angaben
<i>Capsaicin 179 mg (8 %)</i> (Zulassung zur topischen Therapie peripherer neuropathischer Schmerzen jeglicher Art)	<b>(+)</b> Expertenkonsens	<b>+</b> Expertenkonsens (Im Falle lokalisierter neuropathischer Schmerzen kann das Capsaicin-Pflaster für die Erstlinientherapie erwogen werden.)	keine Angaben

MOR/NRI:  $\mu$ -Opioid-Rezeptoragonist/Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; \*Keine Empfehlung außerhalb des Kontextes klinischer Studien; +/-: Empfehlung/keine Empfehlung, (+): eingeschränkte Empfehlung

## 7.1 SELEKTIVE SEROTONIN-NORADRENALIN-WIEDERAUFNAHMEHEMMER (SSNRI)

### 7.1.1 Duloxetin

Duloxetin verfügt über eine Zulassung bei diabetischer Polyneuropathie (DPN). In einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Crossover-Phase-III-Studie (N = 231) bei PatientInnen mit CIPN führte die Anwendung von Duloxetin zu einer stärkeren Reduktion des CIPN-bedingten Schmerzes (insbesondere im Falle einer Induktion durch Platinderivate) [Smith et al. 2013]. Auf der Basis dieser Ergebnisse kann Duloxetin für die CIPN-Therapie empfohlen werden [Hershman et al. 2014, S3-Leitlinie Supportive Therapie 2020], allerdings sollten Arzneimittelwechselwirkungen, insbesondere im Hinblick auf die Verstoffwechslung von Duloxetin in der Leber, individuell bedacht werden. Auch laut aktueller ASCO-Leitlinie kann eine Duloxetin-Therapie bei schmerzhafter CIPN in Erwägung gezogen werden [Loprinzi et al. 2020].

Ein Hemmnis, das – zusätzlich zum Off-Label-Status – die Anwendung von Duloxetin im onkologischen Setting einschränkt, könnte die Sorge wegen möglicher Wechselwirkungen mit Hormontherapien sein. So ist trotz aller Kontroversen und einer sehr heterogenen Datenlage zu diskutieren, ob bei gleichzeitiger Anwendung von Tamoxifen, dessen dominanter Metabolit Endoxifen ist und bei dessen Bildung wiederum CYP2D6 eine große Rolle spielt, die Anwendung von CYP2D6-Inhibitoren (z. B. Duloxetin) zu meiden ist [Juurlink 2016]. Dies sollte jeweils individuell nach Abwägung von Nutzen und Risiko geschehen.

### 7.1.2 Venlafaxin

Venlafaxin ist nicht für die Therapie neuropathischer Schmerzen zugelassen, kann jedoch laut Leitlinienempfehlung in Einzelfällen als CIPN-Therapie erwogen werden [S3-Leitlinie Supportive Therapie 2020, Schlereth et al. 2019]. Die Empfehlung beruht auf den Daten einer kleinen Studie mit geringer Teilnehmerzahl (N = 24), die einen signifikanten Effekt gegenüber Placebo darlegte, allerdings auch unter Auftreten einiger Nebenwirkungen [Durand et al. 2012, Schlereth et al. 2019]. In einer vergleichenden Studie erschien Duloxetin effektiver als Venlafaxin bei der Reduktion von CIPN-Symptomen [Farshchian et al. 2018].

## 7.2 TRIZYKLISCHE ANTIDEPRESSIVA (TCA)

### 7.2.1 Amitriptylin

Amitriptylin ist für die Therapie neuropathischer Schmerzen zugelassen. In zwei randomisierten Placebo-kontrollierten Studien mit Amitriptylin (N = 114 bzw. N = 44) konnten allerdings keine oder nur geringfügige Verbesserungen der CIPN-Symptomatik beobachtet werden [Kautio et al. 2009, Kautio et al. 2008]. Lediglich aufgrund der limitierten Optionen bei der CIPN-Therapie und der Wirksamkeit bei anderen neuropathischen Schmerzentitäten ist der Einsatz von TCA bei CIPN-PatientInnen zu erwägen [S3-Leitlinie Supportive Therapie 2020], wobei mögliche Nebenwirkungen, Arzneimittelinteraktionen sowie eine potenzielle Kardiotoxizität der TCA abzuwägen sind [Schlereth et al. 2019]. Auch das Update der ASCO-Leitlinie von 2020 weist darauf hin, dass TCA zwar laut der Vorgängerversion aufgrund der Datenlage bei anderen neuropathischen Entitäten in Erwägung zu ziehen waren, jedoch keine positiven Ergebnisse aus randomisierten klinischen Studien zur Nutzung dieser Substanzklasse bei CIPN-PatientInnen vorliegen. Insofern ist der Einsatz aufgrund fehlender Evidenz bei unvoreilhaftem Nebenwirkungsprofil unüblich [Loprinzi et al. 2020].

## 7.3 ANTIKONVULSIVA

### 7.3.1 Kalziumkanal-Modulatoren ( $\alpha 2$ - $\delta$ -Untereinheit)

#### GABAPENTIN, PREGABALIN

Gabapentin verfügt über eine Zulassung bei peripheren neuropathischen Schmerzen, Pregabalin ist für den Einsatz bei peripheren und zentralen neuropathischen Schmerzen zugelassen. Im Gegensatz zu anderen Neuropathien liegt für Gabapentin und Pregabalin allerdings bislang nur eine geringe Evidenz für eine Wirksamkeit bei CIPN-Symptomen vor. So konnten in einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Crossover-Phase-III-Studie mit Gabapentin bei CIPN-PatientInnen (N = 115) keine Verbesserungen der Schmerzintensität oder der sensiblen Neuropathie nachgewiesen werden [Rao et al. 2007]. Pregabalin zeigte sich gegenüber Amitriptylin und Gabapentin sowie Placebo in einer randomisierten onkologischen

Studie überlegen in Bezug auf die Reduktion neuropathischer Schmerzen und Nebenwirkungen [Mishra et al. 2012]. Ähnlich wie TCA können Gabapentin und Pregabalin aufgrund der limitierten Therapieoptionen und der erwiesenen Wirksamkeit bei anderen neuropathischen Entitäten bei CIPN eingesetzt werden [S3-Leitlinie Supportive Therapie 2020]. Zudem wird insbesondere Pregabalin in der Praxisroutine häufiger bei CIPN verschrieben. Allerdings verweist die aktuelle ASCO-Leitlinie darauf, dass eine frühere Empfehlung der Gabapentinoid-Anwendung auf der Basis des Analogieschlusses von anderen neuropathischen Erkrankungen (z. B. DPN) mittlerweile schwieriger zu geben ist [Loprinzi et al. 2020].

### 7.3.2 Natriumkanal-Modulatoren

#### CARBAMAZEPIN

Carbamazepin verfügt über eine Zulassung bei schmerzhafter DPN. Die Substanz wird aufgrund geringer Evidenz für eine Wirksamkeit sowie eines häufigen Auftretens von Nebenwirkungen im Allgemeinen nicht für die Behandlung peripherer Neuropathien empfohlen, kann jedoch in Einzelfällen erwogen werden. Eine generelle Empfehlung besteht dagegen bei Trigemikusneuralgie [Schlereth et al. 2019].

## 7.4 OPIOIDE

Gängige Opioide verfügen über eine Zulassung bei mäßig starken bis starken (z. B. Tramadol retard) bzw. bei starken Schmerzen (z. B. Oxycodon retard, Tapentadol retard).

Tapentadol weist einen dualen Wirkmechanismus mit Eigenschaften eines  $\mu$ -agonistischen Opioids und eines Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmers auf und eignet sich daher als Therapieoption insbesondere auch bei Vorhandensein einer neuropathischen Schmerzkomponente [Freo et al. 2019, Niesters et al. 2014, Schwartz et al. 2015, Vinik et al. 2014]. In einer 2017 publizierten prospektiven, offenen Studie zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Tapentadol bei 22 CIPN-PatientInnen wurde eine hohe Ansprechrate (86 %) nach dreimonatiger Behandlung sowie eine Verbesserung des Gesundheitsstatus (gemessen mittels EORTC QLQ-C30) verzeichnet [Galie et al. 2017].

Kombinationstherapien von Tramadol und Pregabalin zeigten eine Verbesserung der Paclitaxel-induzierten CIPN [Nishikawa et al. 2017]. Allerdings fand eine systematische Übersichtsarbeit nur moderate Effekte von Opioiden in Kombination mit Antiepileptika und Antidepressiva im Vergleich zu Gabapentin, während die Nebenwirkungsrate mit der Kombinationstherapie zunahm [Bennett 2011].

Weiterhin könnte die Anwendung des Opioid-Analgetikums Oxycodon während einer Oxaliplatin-basierenden Chemotherapie mit verringerter Inzidenz bzw. reduziertem Schweregrad einer CIPN assoziiert sein [Nagashima et al. 2014].

#### Cannabinoide zur Schmerztherapie

Für die Wirksamkeit einer Behandlung neuropathischer Schmerzen mittels Cannabinoid-basierter Arzneimittel bieten klinische Studien lediglich eine geringe Evidenz [Blanton et al. 2019, Lynch et al. 2014, Schlereth et al. 2019]. Gemäß der aktuellen DGN-Leitlinie werden Cannabinoide aufgrund der geringen Evidenz und hoher Nebenwirkungsraten nicht generell für die Therapie neuropathischer Schmerzen (jedweder Genese) empfohlen. Allerdings kann eine Cannabinoid-Behandlung im Einzelfall und bei Fehlen therapeutischer Alternativen im Rahmen einer multimodalen Schmerztherapie erwogen werden [Schlereth et al. 2019].

Laut aktueller ASCO-Leitlinie kann keine Empfehlung für orale Cannabinoide während oder nach Beendigung einer neurotoxischen Chemotherapie ausgesprochen werden [Loprinzi et al. 2020].

Die NeuPSIG (*The Neuropathic Pain Special Interest Group of the International Association for the Study of Pain*) spricht schwache Empfehlungen für niedrigpotente Opioide als Zweitlinientherapie und für hochpotente Opioide als Drittlinientherapie bei neuropathischen Schmerzen aus. Die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) sieht hingegen sowohl schwach wirksame als auch hochpotente Opioide als Optionen der dritten Wahl an. Allerdings sollten das Nebenwirkungsprofil und auch eine mögliche Toleranzentwicklung sowie die Gefahr der missbräuchlichen Anwendung berücksichtigt werden [Finnerup et al. 2015, Schlereth et al. 2019].

## 7.5 NICHT OPIOIDE ANALGETIKA

Nicht opioide Analgetika wie nicht steroidale Antirheumatika (NSAR), Metamizol oder Paracetamol zeigen nur eine geringe Wirksamkeit bei der Behandlung neuropathischer Schmerzen und sind zudem mit einer Reihe potenzieller Nebenwirkungen assoziiert, sodass ihr Einsatz zur Therapie chronischer neuropathischer Schmerzen nicht empfohlen wird [S3-Leitlinie Supportive Therapie 2020, Schlereth et al. 2019].

## 7.6 TOPISCHE THERAPIE

### 7.6.1 Capsaicin 179 mg (8 %) Pflaster

Das Capsaicin 179 mg (8 %) Pflaster ist in Europa zur topischen Therapie peripherer neuropathischer Schmerzen als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Schmerztherapien zugelassen [European Medicines Agency]. Capsaicin ist ein selektiver Agonist am TRPV1-(*Transient-Receptor-Potential-Vanilloid-1*-)Rezeptor, der nach Applikation des Hochdosis-Pflasters zu einer reversiblen Degeneration nozizeptiver Hautafferenzen führt [Anand und Bley 2011, Kennedy et al. 2010]. Die Wirksamkeit der Therapie ist im Mittel fünf Monate gegeben [Mou et al. 2014]. Eine Wiederholung der Behandlung mit dem Capsaicin-Pflaster kann frühestens nach 60 Tagen erfolgen, falls die Schmerzen persistieren oder wiederkehren. Für PatientInnen mit neuropathischen Schmerzen, die initial nicht oder nur unzureichend auf die erste Anwendung des Capsaicin-Pflasters ansprechen, kann sich eine zweite oder dritte Behandlung lohnen. Ein Ansprechen auf die Therapie trotz unzureichender Schmerzreduktion (< 30 %)

drei Monate nach Erstbehandlung konnte im Verlauf weiterer Behandlungen mit dem Capsaicin-Pflaster bei > 1/3 der PatientInnen dokumentiert werden [Freyhagen et al. 2021]. Aktuelle *Real-World*-Daten bestätigen, dass Patienten ohne zufriedenstellendes Ansprechen nach der ersten Capsaicin-Pflaster-Anwendung von weiteren Applikationen profitieren können und eine relevante sowie zunehmende Schmerzlinderung bei wiederholter Anwendung erzielt werden kann [Bienfait et al. 2023, Dupouiron et al. 2022]. Es ist daher wichtig, realistische Erwartungen und Behandlungsziele zu vermitteln, damit auch bei anfänglich unzureichendem Ansprechen die Motivation für eine Fortsetzung der Therapie bestehen bleibt.

Eine Subgruppenanalyse der Daten von 15 PatientInnen innerhalb der QUEPP-Studie [Maihöfner und Heskamp 2013] zeigte die Wirksamkeit des Capsaicin-Pflasters bei CIPN [Maihöfner et al. 2021]. Das Capsaicin-Pflaster erwies sich bei CIPN-assoziierten Schmerzen ähnlich wirksam wie in der gesamten Studienkohorte (N = 1.044, PatientInnen mit peripheren neuropathischen Schmerzen verschiedener Ätiologie): Bei fast der Hälfte der PatientInnen konnte eine Schmerzreduktion von > 30 % erzielt werden, bei einem Drittel der PatientInnen sogar > 50 % [Maihöfner und Heskamp 2013, Maihöfner et al. 2021]. Unter anderem auf Basis dieser Daten erfolgte die Empfehlung des Pflasters als Salvage-Option in der S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen 2020 [S3-Leitlinie Supportive Therapie 2020]. Auch Neuropathie-typische Symptome wurden durch die Therapie mit dem Capsaicin-Pflaster positiv beeinflusst, wie Brennen, Kribbeln, Allodynie, thermische Hyperalgesie und Taubheitsgefühl [Maihöfner und Heskamp 2013, Maihöfner et al. 2021]. Das hochdosierte Pflaster zeigte sich zudem wirksam bei der Schmerzreduktion in zwei offenen, monozentrischen Studien bei CIPN-PatientInnen (N = 18 bzw. N = 16) [Anand et al. 2019, Filipczak-Bryniarska et al. 2017]. Bei CIPN-PatientInnen in Remission nach Chemotherapie erhobene Daten an prä- und posttherapeutisch entnommenen Hautbiopsien deuten zudem auf eine krankheitsmodifizierende Wirkung von Capsaicin durch Regeneration und phänotypische Wiederherstellung von Nervenfasern hin [Anand et al. 2019]. Über eine Capsaicin-vermittelte Nervenregeneration wurde kürzlich auch im Zusammenhang mit Kälte-induzierten neuropathischen Schmerzen im Rahmen der NCFI (*Non-Freezing Cold Injury*) sowie der diabetischen peripheren Neuropathie (DPN) berichtet

[Anand et al. 2021, Anand et al. 2022]. Weitere Daten geben Hinweise auf einen analgetischen Mechanismus durch Wiederherstellung von TRPV1-exprimierenden, peptidergen Nozizeptoren nach Capsaicin-Exposition [Sendel et al. 2022, Curatolo 2022].

Die Leitlinie der DGN empfiehlt den Einsatz des Capsaicin-Pflasters für jegliche Formen neuropathischer Schmerzen als Zweitlinientherapie. Bei lokalisierten Schmerzen kann auch der primäre Einsatz in Erwägung gezogen werden [Schlereth et al. 2019]. Der Effekt der Capsaicin-Therapie zeigte sich vergleichbar mit etablierten oralen Therapien, bei guter Verträglichkeit und vorteiligem Sicherheitsprofil sowie niedrigem Risiko für systemische Nebenwirkungen (insbesondere keine zentralnervösen Nebenwirkungen). Nebenwirkungen treten lediglich lokal auf und sind reversibel [Haanpää et al. 2016, Schlereth et al. 2019, van Nooten et al. 2017].

### 7.6.2 Lidocain 700 mg (5 %) Pflaster

Das Lidocain 700 mg (5 %) Pflaster verfügt in Europa über eine Zulassung für die Therapie der postherpetischen Neuralgie. Bisher liegen keine klinischen Daten über eine Wirksamkeit bei CIPN vor. Laut DGN-Leitlinie besteht allerdings eine Empfehlung des Lidocain-Pflasters für periphere neuropathische Schmerzen als Zweitlinientherapie bzw. laut S3-Leitlinie Supportive Therapie für CIPN bei onkologischen PatientInnen als Salvage-Option. Bei postherpetischer Neuralgie wird auch der primäre Einsatz empfohlen [S3-Leitlinie Supportive Therapie 2020, Schlereth et al. 2019].

## 7.7 NICHT PHARMAKOLOGISCHE MAßNAHMEN

Unterstützende Maßnahmen zur Verbesserung oder zum Erhalt der Funktionalität durch Bewegungstherapie (Gleichgewichtstraining, sensomotorisches Training, Vibrationstraining) erscheinen sinnvoll [S3-Leitlinie Supportive Therapie 2020] und können – ggf. unter Einsatz von Hilfsmitteln (z. B. Balanceboard, Igelball) – empfohlen werden. Auch Barfußlaufen kann für die PatientInnen hilfreich sein (Cave: Verletzungsgefahr bei Hypästhesie, somit entsprechende Aufklärung der PatientInnen). Darüber hinaus kommen auch weitere Maßnahmen wie Physiotherapie, transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS) oder Ergotherapie infrage.

Bewegungstherapien, bestehend aus einer Kombination von aerobem Ausdauer-, Kraft- und sensomotorischem Training, können bereits während der onkologischen Therapie zu einer Verbesserung der Lebensqualität sowie zu einer Reduktion von nebenwirkungsbedingten Einschränkungen beitragen. Insbesondere die Gleichgewichtskontrolle, das körperliche Leistungsniveau und die Mobilität der PatientInnen können positiv beeinflusst werden [Streckmann et al. 2014a]. Balancetraining scheint bei Neuropathien unterschiedlicher Genese generell effektiver zu sein als ein ausschließliches Krafttraining oder eine Kombination aus Ausdauer und Kraft [Streckmann et al. 2014b].

## 8 DIAGNOSE- UND THERAPIEALGORITHMUS FÜR DIE KLINISCHE PRAXIS

Vor Einleitung einer potenziell neurotoxischen Chemotherapie ist die ausführliche Aufklärung der PatientInnen und deren Angehörigen wichtig, damit Symptome frühzeitig gemeldet werden. Durch eine ausführliche Anamnese mit Abfrage von Begleiterkrankungen (Diabetes mellitus, Alkoholmissbrauch, Nierenerkrankungen etc.), Vortherapien, Begleitmedikation und familiärer Vorbelastung gelingt die frühzeitige Risikoabschätzung mit der Möglichkeit, eine individuelle Protokoll-

modifikation vorzunehmen. Diese Risikoabschätzung sollte im Rahmen der interdisziplinären Tumorkonferenzen Berücksichtigung finden. Funktions- und Gleichgewichtstraining vor Einleitung einer potenziell neurotoxischen Chemotherapie kann insbesondere für RisikopatientInnen sinnvoll sein. Auch die Empfehlung zum Einsatz von Hilfsmitteln wie Balanceboard oder Igelball sowie der Hinweis, möglichst häufig barfuß zu laufen, kann hier unterstützen.

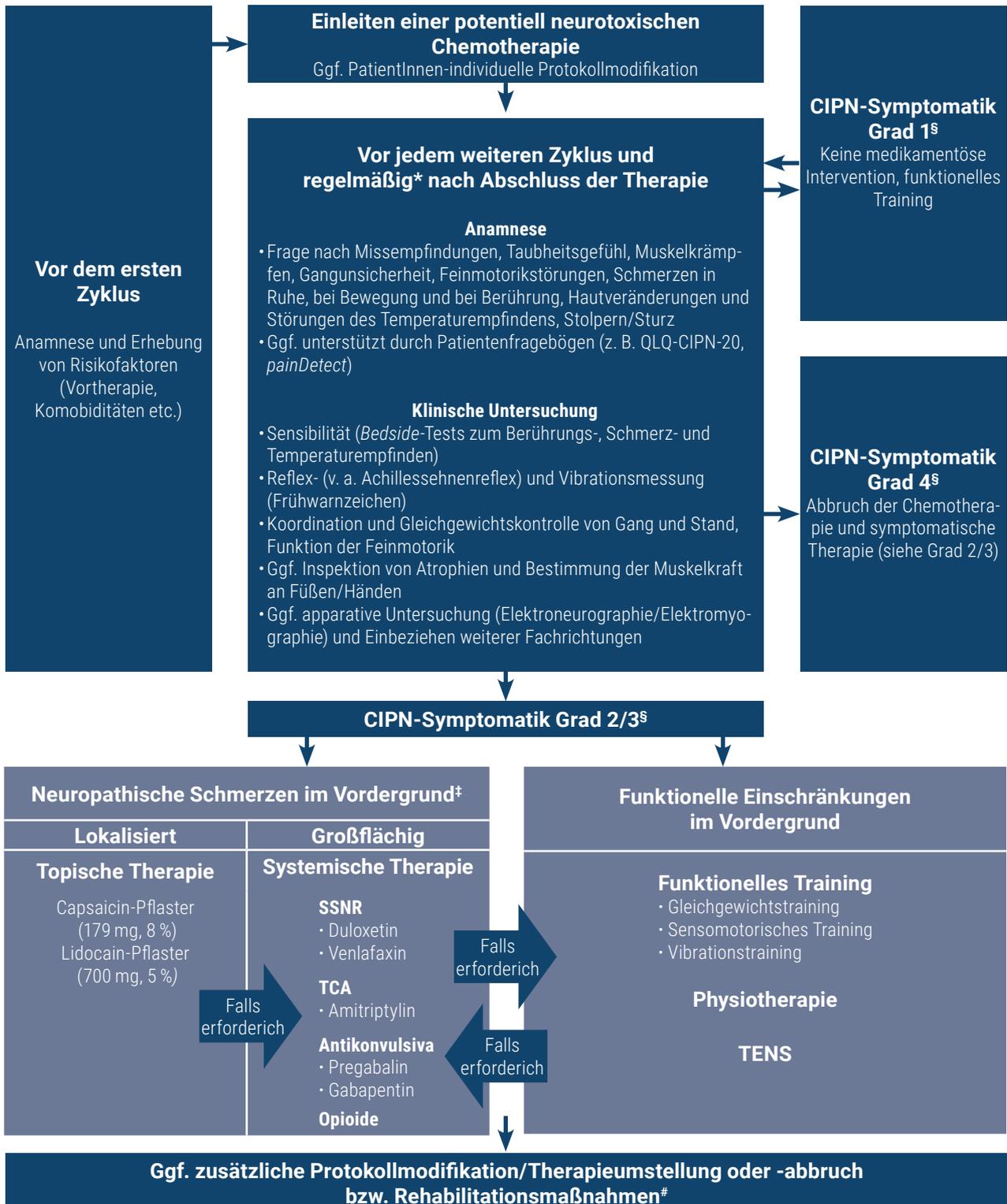
Vor jedem erneuten Zyklus ist es wichtig zu untersuchen, ob anamnestisch oder klinisch Symptome einer CIPN vorliegen, um rechtzeitig therapeutische Maßnahmen oder Anpassungen des Therapieregimes einzuleiten oder ggf. die Therapie abzubrechen. Die Erfassung relevanter Fähigkeits- und Funktionsstörungen mit Auswirkungen auf den Alltag geht in die (CTCAE-)Gradeinteilung ein und erfolgt am besten durch Nennung von Beispielen (Knöpfe schließen, Schuhe binden, Schreiben etc.) und anhand klinischer Funktionstests zur Untersuchung der Feinmotorik (z. B. Schriftprobe, Greifen nach Büroklammer), der Koordination von Gang und Stand (Romberg-Stehversuch, Gangprüfung) sowie der Muskelkraft von Händen und Füßen (insbesondere Fußheberschwäche). Überprüfungen der Oberflächensensibilität mittels *Bedside*-Tests geben Hinweise auf sensible Störungen des Berührungs-, Schmerz-, Temperatur- und Vibrationsempfindens. Auch der Verlust der Muskeleigenreflexe (insbesondere Achillessehnenreflex) gibt einen Hinweis auf eine CIPN und gilt neben dem Nachlassen des Vibrationsempfindens als Frühwarnzeichen einer Polyneuropathie [Cavaletti et al. 2004].

Individuell erarbeitete Dosisanpassungen, Intervallverlängerungen, Medikamentenwechsel oder Therapiepausen kommen infrage, um eine Progression der CIPN zu vermeiden bzw. zu verzögern und die Fortführung der Chemotherapie zu ermöglichen. Ob bei Vorliegen einer CIPN-Symptomatik ein Absetzen der Chemotherapie notwendig ist, hängt in erster Linie von der Schwere der Symptome und den damit verbundenen Alltagseinschränkungen ab (CTCAE-Grad 1 – 4). Auch die individuelle Perspektive der PatientInnen (kurativ/palliativ) sollte bei Entscheidungen im Hinblick auf die Therapie der CIPN sowie auf erforderliche Protokollmodifikationen bzw. den Abbruch der Chemotherapie berücksichtigt werden. So wird in der (neo-)adjuvanten Situation möglichst nicht von der Dosisdichte abgewichen, während in der metastasierenden Situation

eine Dosisreduktion und Intervallverlängerungen zu Gunsten der Lebensqualität der PatientInnen gerechtfertigt sein können.

Eine diagnostizierte CIPN sollte nach Möglichkeit im Hinblick auf die im Vordergrund stehenden Symptome bzw. solche Symptome mit dem größten Einfluss auf die Lebensqualität behandelt werden. Hier erscheint eine Unterscheidung zwischen schmerzhaften neuropathischen Symptomen und funktionellen Beschwerden ohne starke Schmerzen sinnvoll. Ein Diagnose- und Therapiealgorithmus für die klinische Praxis ist in **Abbildung 3** vorgeschlagen.

Neben Monotherapien sind auch Kombinationstherapien denkbar, da einzelne PatientInnen gleichzeitig unter Schmerzen und funktionellen Beeinträchtigungen leiden können. Systemische Medikation erfordert eine Eindosierung (2 – 4 Wochen) bis zum Erreichen einer wirksamen Dosis, sodass die Wirkung verzögert eintritt. Darüber und über mögliche Nebenwirkungen sollten PatientInnen informiert werden. Vorsicht ist beim Einsatz von Pregabalin und Gabapentin insbesondere bei PatientInnen mit sensibler Ataxie und nicht signifikanten Schmerzen geboten, da eine Anwendung der Substanzen die Sturzgefahr erhöhen kann. Bei Vorliegen lokalisierter Schmerzen, wie sie häufig bei CIPN anzutreffen sind (handschuh- und strumpfförmiges Verteilungsmuster), ist gemäß der aktuellen DGN-Leitlinie die topische Therapie mit Capsaicin 179 mg bereits in der Erstlinientherapie gerechtfertigt [Schlereth et al. 2019]. Insbesondere bei älteren PatientInnen und solchen mit Komorbiditäten kann eine topische Therapie ohne systemische Wirkmechanismen aufgrund der geringeren Gefahr systemischer Nebenwirkungen und Arzneimittelwechselwirkungen vorteilhaft sein. Auch die individuelle Präferenz der PatientInnen sollte falls möglich bei der Entscheidung für eine topische Therapie Berücksichtigung finden [Schubert et al. 2020].



\*Im Verlauf von min. 3 Monaten in regelmäßigen Abständen nach Abschluss der Chemotherapie (z. B. zu den Nachsorgeterminen);

‡Vor Einleitung einer Therapie ist der aktuelle Zulassungsstatus zu beachten (s. **Tabelle 6**); #Unter Berücksichtigung der individuellen Perspektive und Therapieziele sowie Situation der PatientInnen (kurativ/palliativ); §Schweregrad nach CTCAE (s. **Tabelle 4**)

**Abbildung 3:** Diagnose- und Therapiehilfe bei Einsatz potenziell neurotoxischer Chemotherapeutika; modifiziert nach [Maihöfner et al. 2021]. Die Anamnese und Diagnostik sollte zu Therapiebeginn und im Verlauf vor jedem weiteren Therapiezyklus sowie in regelmäßigen Abständen nach Abschluss der Therapie, z. B. im Rahmen der Nachsorge, erfolgen. CIPN, Chemotherapie-induzierte Polyneuropathie; QLQ-CIPN20, *Quality of Life Questionnaire-CIPN twenty-item scale*; SSNR, Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; TCA, Trizyklische Antidepressiva; TENS, transkutane elektrische Nervenstimulation.

## 9 FAZIT

Das Auftreten einer CIPN stellt für PatientInnen mit einer onkologischen Erkrankung, die durch die Diagnose und Therapie ohnehin schon eine erhebliche Beeinträchtigung der Lebensqualität erfahren, eine bedeutsame zusätzliche Belastung dar. Da bislang validierte Präventionsmaßnahmen fehlen, sind in der klinischen Praxis ein Bewusstsein für die CIPN als häufige Begleiterscheinung der onkologischen Therapie sowie eine frühzeitige Diagnose von großer Bedeutung für den Verlauf. Einen positiven Einfluss auf das Auftreten und die Progression der Erkrankung könnten funktionelle Übungen haben, die bereits während der Chemotherapie empfohlen werden.

Für die meisten pharmakologischen Therapien fehlen bislang die klinische Evidenz und folglich auch diesbezügliche klare Empfehlungen in den gängigen Leitlinien. In der Praxis kommen in Anbetracht der potenziell schwerwiegenden Beeinträchtigungen durch die CIPN und den Mangel an validen Therapieoptionen Duloxetin, Antidepressiva (Amitriptylin) und Antikonvulsiva (Gabapentin, Pregabalin) sowie Opioide im Analogieschluss ihrer Wirksamkeit bei anderen Neuropathien zum Einsatz, wobei die Therapien potenziell mit systemischen Nebenwirkungen, Arzneimittelwechselwirkungen sowie Organtoxizitäten assoziiert sein können. Diese sind bei topischen Therapien (z. B. Capsaicin-Pflaster 179 mg, Lidocain-Pflaster 700 mg) nicht zu erwarten. Neuere Daten lassen zudem vielversprechende, krankheitsmodifizierende Effekte des Capsaicin-Pflasters vermuten [Anand et al. 2019, Anand et al. 2021, Anand et al. 2022].

## 10 LITERATUR

- Alberti P, Lehmann HC.** Chemotherapy induced peripheral neurotoxicity: six essential articles for effective future research. *Exp Neurol* 2021;337:113555
- Anand P, Bley K.** Topical capsaicin for pain management: therapeutic potential and mechanisms of action of the new high-concentration capsaicin 8 % patch. *Br J Anaesth* 2011;107(4):490 – 502
- Anand P, Elsafta 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
- Anand P, Privitera R, Donatien P, et al.** Capsaicin 8 % patch treatment in non-freezing cold injury: evidence for pain relief and nerve regeneration. *Front Neurol* 2021;12:722875
- Anand P, Privitera R, Donatien P, et al.** Reversing painful and non-painful diabetic neuropathy with the capsaicin 8 % patch: clinical evidence for pain relief and restoration of function via nerve fiber regeneration. *Front Neurol* 2022, 13:998904
- Antoine JC, Camdessanche JP.** Paraneoplastic neuropathies. *Curr Opin Neurol* 2017;30(5):513 – 20
- Astaras C, de Micheli R, Moura B, et al.** Neurological adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: diagnosis and management. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2018;18(1):3
- Backonja MM, Walk D, Edwards RR, et al.** Quantitative sensory testing in measurement of neuropathic pain phenomena and other sensory abnormalities. *Clin J Pain* 2009;25(7):641 – 7
- Beijers A, Mols F, Dercksen W, et al.** Chemotherapy-induced peripheral neuropathy and impact on quality of life 6 months after treatment with chemotherapy. *J Community Support Oncol* 2014a;12(11):401 – 6
- Beijers AJ, Mols F, Vreugdenhil G.** A systematic review on chronic oxaliplatin-induced peripheral neuropathy and the relation with oxaliplatin administration. *Support Care Cancer* 2014b;22(7):1999 – 2007
- Beijers AJM, Bonhof CS, Mols F, et al.** Multicenter randomized controlled trial to evaluate the efficacy and tolerability of frozen gloves for the prevention of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Ann Oncol* 2020;31(1):131 – 6
- Bennett MI.** Effectiveness of antiepileptic or antidepressant drugs when added to opioids for cancer pain: systematic review. *Palliat Med* 2011;25(5):553 – 9
- Bennett MI, Rayment C, Hjermstad M, et al.** Prevalence and aetiology of neuropathic pain in cancer patients: a systematic review. *Pain* 2012;153(2):359 – 65
- Bienfait F, Julienne A, Jubier-Hamon S, et al.** Evaluation of 8 % Capsaicin Patches in Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: A Retrospective Study in a Comprehensive Cancer Center. *Cancers (Basel)* 2023;15(2):349
- Blanton HL, Brelsfoard J, DeTurk N, et al.** Cannabinoids: current and future options to treat chronic and chemotherapy-induced neuropathic pain. *Drugs* 2019;79(9):969 – 95
- Bobylev I, Joshi AR, Barham M, et al.** Paclitaxel inhibits mRNA transport in axons. *Neurobiol Dis* 2015;82:321 – 31
- Boyette-Davis JA, Hou S, Abdi S, et al.** An updated understanding of the mechanisms involved in chemotherapy-induced neuropathy. *Pain Manag* 2018;8(5):363 – 75
- Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al.** Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2018;36(17):1714 – 68

- Calhoun EA, Welshman EE, Chang C-H, et al.** Psychometric evaluation of the Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity (Fact/GOG-Ntx) questionnaire for patients receiving systemic chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 2003;13(6):741 – 8
- Cavaletti G, Bogliun G, Marzorati L, et al.** Early predictors of peripheral neurotoxicity in cisplatin and paclitaxel combination chemotherapy. *Ann Oncol* 2004;15(9):1439 – 42
- Cecco S, Aliberti M, Baldo P, et al.** Safety and efficacy evaluation of albumin-bound paclitaxel. *Expert Opin Drug Saf* 2014;13(4):511 – 20
- Cioroiu C, Weimer LH.** Update on chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2017;17(6):47
- Courneya KS, McKenzie DC, Mackey JR, et al.** Subgroup effects in a randomized trial of different types and doses of exercise during breast cancer chemotherapy. *Br J Cancer* 2014;111(9):1718 – 25
- CTCAE-Version 5.0\_2017.** Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)\_Version 5.0\_2017, abgerufen am 25.05.2023 unter: [https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm)
- Curatolo M.** Pain relief after topical capsaicin: does it result from nociceptor degeneration or regeneration? *Pain* 2023;164(3):461 – 462
- Dupoiron D, Jubier-Hamon S, Seegers V, et al.** Peripheral Neuropathic Pain Following Breast Cancer: Effectiveness and Tolerability of High-Concentration Capsaicin Patch. *J Pain Res* 2022;15:241 – 255
- Durand JP, Deplanque G, Montheil V, et al.** Efficacy of venlafaxine for the prevention and relief of oxaliplatin-induced acute neurotoxicity: results of EFOOX, a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Ann Oncol* 2012;23(1):200 – 5
- Duregon F, Vendramin B, Bullo V, et al.** Effects of exercise on cancer patients suffering chemotherapy-induced peripheral neuropathy undergoing treatment: a systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2018;121:90 – 100
- Edwards HL, Mulvey MR, Bennett MI.** Cancer-related neuropathic pain. *Cancers (Basel)* 2019;11(3)
- European Medicines Agency,** abgerufen am 25.05.2023 unter: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/qutenza#authorisation-details-section>
- Farshchian N, Alavi A, Heydarheydari S, et al.** Comparative study of the effects of venlafaxine and duloxetine on chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2018;82(5):787 – 93
- Filipczak-Bryniarska I, Krzyzewski RM, Kucharz J, et al.** High-dose 8% capsaicin patch in treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: single-center experience. *Med Oncol* 2017;34(9):162
- Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al.** Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015;14(2):162 – 73
- Freo U, Romualdi P, Kress HG.** Tapentadol for neuropathic pain: a review of clinical studies. *J Pain Res* 2019;12:1537 – 51
- Freynhagen R, Argoff C, Eerdekens M, et al.** progressive response to repeat application of capsaicin 179 mg (8% w/w) cutaneous patch in peripheral neuropathic pain: comprehensive new analysis and clinical implications. *Pain Med* 2021;22(10):2324 – 36
- Freynhagen R, Baron R, Gockel U, et al.** painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin* 2006;22(10):1911 – 20
- Galie E, Villani V, Terrenato I, et al.** Tapentadol in neuropathic pain cancer patients: a prospective open label study. *Neurol Sci* 2017;38(10):1747 – 52
- Gießen-Jung C, von Baumgarten L.** Chemotherapie-induzierte periphere Neuropathie [Peripheral neuropathy as a side effect of chemotherapy and targeted therapy]. *Dtsch Med Wochenschr* 2018;113(13):970 – 8
- Guo X, Sun H, Dong J, et al.** Does nab-paclitaxel have a higher incidence of peripheral neuropathy than solvent-based paclitaxel? Evidence from a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2019;139:16 – 23
- Haanpää M, Cruccu G, Nurmikko TJ, et al.** Capsaicin 8% patch versus oral pregabalin in patients with peripheral neuropathic pain. *Eur J Pain* 2016;20(2):316 – 28
- Hammack JE, Michalak JC, Loprinzi CL, et al.** Phase III evaluation of nortriptyline for alleviation of symptoms of cis-platinum-induced peripheral neuropathy. *Pain* 2002;98(1 – 2):195 – 203
- Hanai A, Ishiguro H, Sozu T, et al.** Effects of cryotherapy on objective and subjective symptoms of paclitaxel-induced neuropathy: prospective self-controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 2018;110(2):141 – 8
- Hausheer FH, Schilsky RL, Bain S, et al.** Diagnosis, management, and evaluation of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Semin Oncol* 2006;33(1):15 – 49
- Hershman DL, Lacchetti C, Dworkin RH, et al.** Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2014;32(18):1941 – 67
- Huang HQ, Brady MF, Cella D, et al.** Validation and reduction of FACT/GOG-Ntx subscale for platinum/paclitaxel-induced neurologic symptoms: a gynecologic oncology group study. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17(2):387 – 93
- IASP,** International Association for the Study of Pain (IASP), abgerufen am 25.05.2023 unter: <https://www.iasp-pain.org/resources/terminology/>
- Jensen TS, Baron R, Haanpää M, et al.** A new definition of neuropathic pain. *Pain* 2011;152(10):2204 – 5
- Juurlink D.** Revisiting the drug interaction between tamoxifen and SSRI antidepressants. *BMJ* 2016;354:i5309
- Kaplow R, Iyere K.** Grading chemotherapy-induced peripheral neuropathy in adults. *Nursing* 2017;47(2):67 – 8
- Kautio AL, Haanpää M, Leminen A, et al.** Amitriptyline in the prevention of chemotherapy-induced neuropathic symptoms. *Anticancer Res* 2009;29(7):2601 – 6
- Kautio AL, Haanpää M, Saarto T, et al.** Amitriptyline in the treatment of chemotherapy-induced neuropathic symptoms. *J Pain Symptom Manage* 2008;35(1):31 – 9
- Kennedy WR, Vanhove GF, Lu SP, et al.** A randomized, controlled, open-label study of the long-term effects of NGX-4010, a high-concentration capsaicin patch, on epidermal nerve fiber density and sensory function in healthy volunteers. *J Pain* 2010;11(6):579 – 87
- 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
- Kleckner IR, Kamen C, Gewandter JS, et al.** Effects of exercise during chemotherapy on chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a multicenter, randomized controlled trial. *Support Care Cancer* 2018;26(4):1019 – 28
- Koike H, Sobue G.** Paraneoplastic neuropathy. *Handb Clin Neurol* 2013;115:713 – 26
- Kotani H, Terada M, Mori M, et al.** Compression therapy using surgical gloves does not prevent paclitaxel-induced peripheral neuropathy: results from a double-blind phase 2 trial. *BMC Cancer* 2021;21(1):548
- Lavoie Smith EM, Barton DL, Qin R, et al.** Assessing patient-reported peripheral neuropathy: the reliability and validity of the European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-CIPN20 Questionnaire. *Qual Life Res* 2013;22(10):2787 – 99
- Lehmann H, Noeding S, Torjan J.** Chemotherapie-induzierte Polyneuropathie (CIPN). Börm Druckmeier Verlag; 1. Auflage 2016; ISBN 978 – 3-89862 – 783 – 2 2016
- Lipworth AD, Robert C, Zhu AX.** Hand-foot syndrome (hand-foot skin reaction, palmar-plantar erythrodysesthesia): focus on sorafenib and sunitinib. *Oncology* 2009;77(5):257 – 71

- Loprinzi** CL, Lacchetti C, Bleeker J, et al. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol* 2020;38(28):3325 – 48
- Lynch** ME, Cesar-Rittenberg P, Hohmann AG. A double-blind, placebo-controlled, crossover pilot trial with extension using an oral mucosal cannabinoid extract for treatment of chemotherapy-induced neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage* 2014;47(1):166 – 73
- Mader** I, Fürst-Weger P, Mader R, et al. Oxaliplatin. In: *Extravasation of Cytotoxic Agents*. Springer, Vienna, 2010
- Maihöfner** C, Diel I, Tesch H, et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN): current therapies and topical treatment option with high-concentration capsaicin. *Support Care Cancer* 2021; 10.1007/s00520 – 021 – 06042-x
- Maihöfner** C, Heskamp ML. Prospective, non-interventional study on the tolerability and analgesic effectiveness over 12 weeks after a single application of capsaicin 8 % cutaneous patch in 1044 patients with peripheral neuropathic pain: first results of the QUEPP study. *Curr Med Res Opin* 2013;29(6):673 – 83
- Maihöfner** CG, Heskamp ML. Treatment of peripheral neuropathic pain by topical capsaicin: impact of pre-existing pain in the QUEPP-study. *Eur J Pain* 2014;18(5):671 – 9
- Miltenburg** NC, Boogerd W. Chemotherapy-induced neuropathy: a comprehensive survey. *Cancer Treat Rev* 2014;40(7):872 – 82
- Mishra** S, Bhatnagar S, Goyal GN, et al. A comparative efficacy of amitriptyline, gabapentin, and pregabalin in neuropathic cancer pain: a prospective randomized double-blind placebo-controlled study. *Am J Hosp Palliat Care* 2012;29(3):177 – 82
- Mols** F, Beijers T, Vreugdenhil G, et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy and its association with quality of life: a systematic review. *Support Care Cancer* 2014;22(8):2261 – 9
- Mou** J, Paillard F, Turnbull B, et al. Qutenza (capsaicin) 8 % patch onset and duration of response and effects of multiple treatments in neuropathic pain patients. *Clin J Pain* 2014;30(4):286 – 94
- Murnion** BP. Neuropathic pain: current definition and review of drug treatment. *Aust Prescr* 2018;41(3):60 – 3
- Nagashima** M, Ooshiro M, Moriyama A, et al. Efficacy and tolerability of controlled-release oxycodone for oxaliplatin-induced peripheral neuropathy and the extension of FOLFOX therapy in advanced colorectal cancer patients. *Support Care Cancer* 2014;22(6):1579 – 84
- Naleschinski** D, Baron R, Miaskowski C. Identification and treatment of neuropathic pain in patients with cancer. *Pain: Clinical Updates* 2012;20(2)
- Niesters** M, Proto PL, Aarts L, et al. Tapentadol potentiates descending pain inhibition in chronic pain patients with diabetic polyneuropathy. *Br J Anaesth* 2014;113(1):148 – 56
- Nishikawa** T, Hasegawa K, Shintani D, et al. [Combination therapy of pregabalin with tramadol for treatment of peripheral neuropathy in patients with gynecological cancer receiving taxane containing chemotherapy]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2017;44(3):227 – 31
- Obata** H. Analgesic mechanisms of antidepressants for neuropathic pain. *Int J Mol Sci* 2017;18(11)
- Otto** J, Forstenpointner J, Binder A. Therapie chronischer neuropathischer Schmerzen. *Internist* 2019;60:711 – 23
- Paice** JA, Mulvey M, Bennett M, et al. AAPT diagnostic criteria for chronic cancer pain conditions. *J Pain* 2017;18(3):233 – 46
- Park** SB, Goldstein D, Krishnan AV, et al. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: a critical analysis. *CA Cancer J Clin* 2013;63(6):419 – 37
- Peng** L, Hong Y, Ye X, et al. Incidence and relative risk of peripheral neuropathy in cancer patients treated with eribulin: a meta-analysis. *Oncotarget* 2017;8(67):112076 – 84
- Peyton** L, Fischer-Carlidge E. Extremity cooling: a synthesis of cryotherapy interventions to reduce peripheral neuropathy and nail changes from taxane-based chemotherapy. *Clin J Oncol Nurs* 2019;23(5):522 – 8
- Rao** RD, Michalak JC, Sloan JA, et al. Efficacy of gabapentin in the management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial (N00C3). *Cancer* 2007;110(9):2110 – 8
- Rolke** R, Baron R, Maier C, et al. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values. *Pain* 2006;123(3):231 – 43
- Rydel-Seiffer** D. Gebrauchsanweisung für Stimmgabel nach Rydel-Seiffer DS; abgerufen am 25.05.2023 unter: [https://www.raue-shop.de/media/info/1158\\_Gebrauchsanweisung.pdf](https://www.raue-shop.de/media/info/1158_Gebrauchsanweisung.pdf)
- S3-Leitlinie Supportive Therapie**. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen – Langversion 1.3, Februar 2020, AWMF Registriernummer 032/054OL, abgerufen am 25.05.2023 unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/supportive-therapie>
- Schlereth** T, et al. Diagnose und nicht interventionelle Therapie neuropathischer Schmerzen; S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie; Leitlinie für Diagnostik und Therapie in der Neurologie 2019, abgerufen am 25.05.2023 unter: <https://www.dgn.org/leitlinien>
- Schubert** T, Kern KU, Schneider S, et al. Oral or topical pain therapy – how would patients decide? A discrete choice experiment in patients with peripheral neuropathic pain (pNP). *Pain Pract* 2020; 10.1111/papr.12989
- Schwartz** S, Etropolski MS, Shapiro DY, et al. A pooled analysis evaluating the efficacy and tolerability of tapentadol extended release for chronic, painful diabetic peripheral neuropathy. *Clin Drug Investig* 2015;35(2):95 – 108
- Sendel** M, Dunst A, Forstenpointner J, et al. Capsaicin treatment in neuropathic pain: axon reflex vasodilatation after 4 weeks correlates with pain reduction. *Pain* 2023;164(3):534 – 542
- 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
- Shimozuma** K, Ohashi Y, Takeuchi A, et al. Feasibility and validity of the Patient Neurotoxicity Questionnaire during taxane chemotherapy in a phase III randomized trial in patients with breast cancer: N-SAS BC 02. *Support Care Cancer* 2009;17(12):1483 – 91
- Smith** EM, Pang H, Cirrincione C, et al. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;309(13):1359 – 67
- Sommer** C, Klose P, Welsch P, et al. Opioids for chronic non-cancer neuropathic pain. An updated systematic review and meta-analysis of efficacy, tolerability and safety in randomized placebo-controlled studies of at least 4 weeks duration. *Eur J Pain* 2020;24(1):3 – 18
- Sphar** BG, Bowe C, Dains JE. The impact of peripheral cooling on chemotherapy-induced peripheral neuropathy: an integrative review. *J Adv Pract Oncol* 2020;11(8):845 – 57
- Sprauten** M, Darrah TH, Peterson DR, et al. Impact of long-term serum platinum concentrations on neuro- and ototoxicity in cisplatin-treated survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol* 2012;30(3):300 – 7
- Staff** NP, Grisold A, Grisold W, et al. chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a current review. *Ann Neurol* 2017;81(6):772 – 81
- Starobova** H, Vetter I. Pathophysiology of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Front Mol Neurosci* 2017;10:174
- 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* 2014a;25(2):493 – 9

- Streckmann F**, Zopf EM, Lehmann HC, et al. Exercise intervention studies in patients with peripheral neuropathy: a systematic review. *Sports Med* 2014b;44(9):1289 – 304
- Stubblefield MD**, Burstein HJ, Burton AW, et al. NCCN task force report: management of neuropathy in cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2009;7 Suppl 5:S1-S2 6; quiz S7 – 8
- Stubblefield MD**, McNeely ML, Alfano CM, et al. A prospective surveillance model for physical rehabilitation of women with breast cancer: chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Cancer* 2012;118(8 Suppl):2250 – 60
- Tsuyuki S**, Yamagami K, Yoshibayashi H, et al. Effectiveness and safety of surgical glove compression therapy as a prophylactic method against nanoparticle albumin-bound-paclitaxel-induced peripheral neuropathy. *Breast* 2019;47:22 – 7
- van Nooten F**, Treur M, Pantiri K, et al. Capsaicin 8 % patch versus oral neuropathic pain medications for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a systematic literature review and network meta-analysis. *Clin Ther* 2017;39(4):787 – 803 e18
- Vinik AI**, Perrot S, Vinik EJ, et al. Capsaicin 8 % patch repeat treatment plus standard of care (SOC) versus SOC alone in painful diabetic peripheral neuropathy: a randomised, 52-week, open-label, safety study. *BMC Neurol* 2016;16(1):251
- Vinik AI**, Shapiro DY, Rauschkolb C, et al. A randomized withdrawal, placebo-controlled study evaluating the efficacy and tolerability of tapentadol extended release in patients with chronic painful diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Care* 2014;37(8):2302 – 9
- Zimmer P**, Trebing S, Timmers-Trebing U, et al. Eight-week, multimodal exercise counteracts a progress of chemotherapy-induced peripheral neuropathy and improves balance and strength in metastasized colorectal cancer patients: a randomized controlled trial. *Support Care Cancer* 2018;26(2):615 – 24
- Zukas AM**, Schiff D. Neurological complications of new chemotherapy agents. *Neuro Oncol* 2018;20(1):24 – 36

## LERNKONTROLLFRAGEN

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

1. Welche der folgenden Erkrankungen ist **nicht** mit der Entstehung peripherer neuropathischer Schmerzen assoziiert?
  - A) Herpes Zoster
  - B) Infiltrierende Tumore
  - C) Diabetes Typ II
  - D) Arthrose
  - E) Alkoholismus
2. Welche Aussage zur CIPN nach Abschluss der Chemotherapie ist **richtig**?
  - A) Die CIPN-Symptomatik beginnt erst nach dem Absetzen der Chemotherapie.
  - B) Lediglich für einzelne Chemotherapeutika ist bisher bekannt, dass die Symptome nach der Therapie persistieren.
  - C) Bei ca. 90 % der Betroffenen enden die neuropathischen Symptome mit dem Absetzen der Therapie.
  - D) Ca. zwei Drittel der Betroffenen weisen auch noch nach einem halben Jahr neuropathische Symptome auf.
  - E) Eine weitere Progression ist auch nach Absetzen der auslösenden Substanz möglich („Coasting-Phänomen“).
3. Welcher der folgenden Faktoren spielt bei der Entstehung einer CIPN **keine Rolle**?
  - A) Art der chemotherapeutischen Substanz
  - B) Kumulative Dosis der Chemotherapie
  - C) Dauer der chemotherapeutischen Behandlung
  - D) Zentralnervöse Vorerkrankungen
  - E) Vorbehandlung mit potenziell neurotoxischen Medikationen
4. Welche der folgenden Substanzen schädigt die Nerven u. a. an den Myelinscheiden?
  - A) Oxaliplatin
  - B) Nab-Paclitaxel
  - C) Vincristin
  - D) Bortezomib
  - E) Thalidomid
5. **Wie hoch** wird der Anteil der PatientInnen mit chronischer Neuropathie nach Anwendung von Paclitaxel geschätzt?
  - A) < 10 %
  - B) Ca. 25 %
  - C) 40 – 50 %
  - D)  $\leq$  75 %
  - E) 80 – 90 %
6. Welches der folgenden sensiblen Symptome einer CIPN wird **nicht** der Positivsymptomatik zugeordnet?
  - A) Pallhypästhesie
  - B) Parästhesie
  - C) Dysästhesie
  - D) Hyperalgesie
  - E) Allodynie

**7. Welche der folgenden Aussagen zu gängigen Tools und Fragebögen für die CIPN-Diagnostik ist falsch?**

- A)** Mithilfe des painDETECT®-Fragebogens können neuropathische von nozizeptiven Schmerzen abgegrenzt und für neuropathische Schmerzen typische Symptome abgefragt werden.
- B)** Die quantitative sensorische Testung ist für die Diagnostik neuropathischer Schmerzen ungeeignet.
- C)** Der QLQ-CIPN20-Fragebogen (*Quality of Life Questionnaire-CIPN twenty-item scale*) umfasst 20 Fragen zu neuropathischen Symptomen und deren Einfluss auf die Lebensqualität.
- D)** Die Ntx-Skala (Neurotoxizitätsskala) umfasst elf Elemente und dient der validen Bewertung des neuropathischen Einflusses auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität.
- E)** Der *Patient Neurotoxicity Questionnaire*® (PNQ) wird zur Erfassung der Inzidenz und Schwere der sensiblen und motorischen Defizite eingesetzt.

**8. Welche der folgenden Aussagen zu den Leitlinienempfehlungen für die CIPN-Therapie trifft nicht zu?**

- A)** Duloxetin wird von der S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) sowie der S3-Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“ zur Therapie neuropathischer Schmerzen empfohlen, ist für Behandlung der CIPN jedoch nicht zugelassen.
- B)** Carbamazepin ist für die Behandlung der CIPN zugelassen und wird in den vorgenannten Leitlinien als Therapeutikum empfohlen.
- C)** Opioide werden in den vorgenannten Leitlinien nur eingeschränkt empfohlen.
- D)** Lidocain 700 mg (5 %) verfügt über eine Zulassung bei postherpetischer Neuralgie und wird in den vorgenannten Leitlinien bei neuropathischen Schmerzen eingeschränkt empfohlen.
- E)** Das Capsaicin-Pflaster 179 mg (8 %) ist zur Behandlung peripherer neuropathischer Schmerzen zugelassen und kann gemäß der aktuellen DGN-Leitlinie bei lokalisierten neuropathischen Schmerzen als Erstlinientherapie erwogen werden.

**9. Welche Aussage zum Capsaicin 179 mg (8 %) Pflaster trifft zu?**

- A)** Das Capsaicin-Pflaster ist ausschließlich zur Monotherapie peripherer neuropathischer Schmerzen zugelassen.
- B)** Bei einem unzureichenden Ansprechen auf die initiale Therapie mit dem Capsaicin-Pflaster hat eine Folgebehandlung wenig Aussicht auf Erfolg.
- C)** Eine Subgruppenanalyse innerhalb der QUEPP-Studie zeigte die Wirksamkeit des Capsaicin-Pflasters bei CIPN.
- D)** Die Behandlung mit dem Capsaicin-Pflaster kann gemäß der aktuellen DGN-Leitlinie bei lokalisierter Schmerzsymptomatik ab der Zweitlinie in Betracht gezogen werden.
- E)** Sowohl Wirkungs- als auch Nebenwirkungsprofil des Capsaicin-Pflasters sind mit etablierten systemischen Therapien vergleichbar.

**10. Welche Aussage zu nicht pharmakologischen Maßnahmen ist falsch?**

- A)** Unterstützende Maßnahmen zur Verbesserung oder zum Erhalt der Funktionalität durch Bewegungstherapie unter Einsatz von Hilfsmitteln (z. B. Balanceboard, Igelball) können gemäß S3-Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“ empfohlen werden.
- B)** Barfußlaufen kann für die PatientInnen hilfreich sein, allerdings sollte bei Hypästhesie auf eine mögliche Verletzungsgefahr hingewiesen werden.
- C)** Als unterstützende Maßnahmen kommen auch Physiotherapie sowie transkutane elektrische Nervenstimulation infrage.
- D)** Bewegungstherapien können bereits während der onkologischen Therapie zu einer Verbesserung der Lebensqualität sowie zu einer Reduktion von nebenwirkungsbedingten Einschränkungen beitragen.
- E)** Krafttraining scheint bei Neuropathien unterschiedlicher Genese generell effektiver zu sein als ein Balancetraining.

**Auswertung der Lernerfolgskontrolle (PN: 4334)**

**Diagnose und Therapie der Chemotherapie-induzierten Polyneuropathie (CIPN)  
Eine praktische Hilfe für den klinischen Alltag**

VNR: 2760909012818920013 | Gültigkeitsdauer: 03.07.2023 – 03.07.2024

Zertifiziert bei der Bayerischen Landesärztekammer mit 4 CME-Punkten

**Die Fragen zur Lernerfolgskontrolle können Sie unter dem folgenden Link beantworten:**

<https://cmemedipoint.de/cipn/>

oder über den folgenden QR-Code



**Bei Rückfragen können Sie uns über unser Kontaktformular auf [www.cmemedipoint.de](http://www.cmemedipoint.de) erreichen oder per Mail an [info@cmemedipoint.de](mailto:info@cmemedipoint.de)**

# IMPRESSUM

## AUTOREN

### **Prof. Michael Patrick Lux**

Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Frauenklinik St. Louise, Paderborn, St. Josefs-Krankenhaus, Salzkotten, Frauen- und Kinderklinik St. Louise, St. Vincenz Krankenhaus GmbH

### **Prof. Dr. Helmar Lehmann**

Neurologische Klinik, Klinikum Leverkusen

### **Prof. Dr. med. Christian Maihöfner**

Klinik für Neurologie und Neurophysiologie, Klinikum Fürth

### **Prof. Dr. med. Ralf Baron**

Klinik für Neurologie, Sektion Neurologische Schmerzforschung und -therapie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel

## INTERESSENKONFLIKTE DER AUTOREN

**M Lux:** Honorare für Beitragserstellung und Vorträge für Grünenthal; **H Lehmann:** Referent/Berater/Grant: Akcea, Alnylam, Biogen, Celgene, CSL Behring, Grifols, Grünenthal, LFB Pharma, Novartis, Pfizer, Sanofi, Takeda, UCB; **C Maihöfner:** Vortragshonorare und Beratertätigkeiten für Grünenthal, Novartis, Lilly, Daichi Sankyo; **R Baron:** Referent/Berater/Grant: Pfizer Pharma AG, Genzyme GmbH, Grünenthal GmbH, Mundipharma Research GmbH und Co KG, Allergan, Sanofi Pasteur, Sanofi Genzyme GmbH, Medtronic, Eisai Co.Ltd., Lilly GmbH, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH&Co.KG, Medtronic Inc. Neuromodulation, Astellas Pharma GmbH, Novartis Pharma GmbH, Bristol-Myers Squibb, Biogenidec, Astra Zeneca GmbH, Merck, Abbvie, Daiichi Sankyo, Glenmark Pharmaceuticals S.A., Seqirus Australia Pty. Ltd, Teva Pharmaceutical Europe Niederlande, Teva GmbH, Genentech, Mundipharma International Ltd. UK; Astellas Pharma Ltd. UK, Galapagos NV, Kyowa Kirin GmbH, Vertex Pharmaceuticals Inc., Biotest AG, Celgene GmbH, Desitin Arzneimittel GmbH, Regeneron Pharmaceuticals Inc. USA, Theranexus DSV CEA Frankreich, Abbott Products Operations AG Schweiz, Bayer AG, Grünenthal Pharma AG Schweiz, Mundipharma Research Ltd. UK, Akcea Therapeutics Germany GmbH, Asahi Kasei Pharma Corporation, AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Air Liquide Sante International Frankreich, Alnylam Germany GmbH, Lateral Pharma Pty Ltd., Hexal AG, Angelini, Janssen, SIMR Biotech Pty Ltd Australien, Confo Therapeutics N. V. Belgium, MSD GmbH, TAD Pharma GmbH, Grünenthal SA Portugal, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Grünenthal B.V. Niederlande, Seqirus Australia Pty. Ltd, Evapharma, Takeda Pharmaceuticals International AG Schweiz, AmacaThera Inc. Canada, Ology Medical Education Netherlands, Ever Pharma GmbH, Nanobiotix SA France, Amicus Therapeutics GmbH, Alnylam Pharmaceuticals Inc., Zambon GmbH, Merz Pharmaceuticals GmbH, Neumentum Inc., F. Hoffmann-La Roche Ltd. Switzerland, Novo Nordisk Pharma GmbH, AlgoTherapeutix SAS France, Chiesi GmbH, Stada Mena DWC LLC Dubai, Viatrix. Forschungsförderung für EU-Projekte: Europain (115007), DOLORisk (633491), IMI Paincare (777500). BMBF-Verbundprojekt: Frühdetektion von Schmerzchronifizierung (NoChro) (13GW0338C). German Research Network on Neuropathic Pain (01EM0903).

## REDAKTION & LAYOUT

Dr. Carmen Koch-Stork & Cristina Garrido  
KW MEDIPOINT, Bonn

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

Diese Fortbildung wurde von Grünenthal GmbH mit insgesamt 8.337,- € 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.