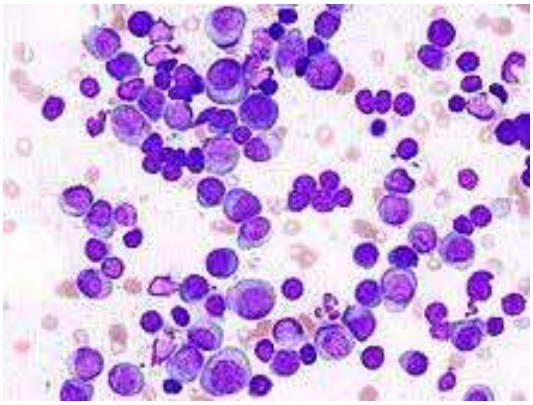
Polyneuropathie

und hämatoonkologische Erkrankungen



Mittwoch,15.05.2019
OÄ Dr. med. Joana Ciovica-Oel
Kepler-Universitätsklinik Linz
NeuromedCampus

Inhalt

- Fallbeispiele aus dem klinischen Alltag
- Allgemeines

  PNP –Definition, Anatomie des peripheren Nervensystems, Diagnostik
- Chemotherapie induzierte Polyneuropathie (CINP)

  Definition, Klassifikation, Ursachen, klinischer Verlauf, Behandlungsansätze
- Multiples Myelom – spezielle Aspekte
- Behandlungskonzepte

Patient 1, männlich, 62 Jahre

- seit 3 Monaten zunehmende Gleichgewichtsstörung, Stolperneigung bei unebenem Boden und in der Dunkelheit
- geht „wie auf Watte“
- Taubheitsgefühl der Füße, im Verlauf bis zum Knie aufsteigend
- mehrere Stürze mit Knochenbrüchen, bleibt über Teppich hängen, kann die Beine nicht koordinieren
- Beine werden schwächer, Muskulatur dünner, Muskelkrämpfe/ Zuckungen
- kann die Bettdecke Socken / Schuhe nicht ertragen, weil Berührungsüberempfindlich

Patient 2, weiblich, 79 Jahre

- Kribbelmissempfindungen der Hände / Finger, Gegenstände fallen aus der Hand, greift daneben
- Feinmotorik schlechter, Ungeschicklichkeit , kann nicht mehr nähen, Finger zittern
- Bluse zuknöpfen und Schreiben mühsamer
- elektrisierende, krampfartige, stechende Missempfindungen in den Zehen

Patient 3, männlich, 85 Jahre

- Schwindel, Benommenheitsgefühl, „wie betrunken“, geht nicht mehr alleine auf die Straße, zunehmende soziale Isolation
- gelegentlich „Ameisenlaufen“ , Füße eiskalt, „wie eingeschnürt“ , stechende Missempfindungen wie „ tausend Nadeln“
- immer wieder Durchfälle, Harninkontinenz, Impotenz, Ohnmachtsanfälle , Blutdruckschwankungen

Patient 4, weiblich, 30 Jahre

- stechende brennende Schmerzen in den Zehen , Fußballen, gelegentlich Finger
- deswegen Schlafstörung, Stimmung schlechter, Antriebsstörung , Konzentrationsprobleme – beruflicher Alltag deswegen mühsam
- immer wieder kleine Verletzunngen an den Füßen, die sie nicht spürt, Wunden infizieren sich leicht, jetzt Geschwüre, Haut trocken
- muss Badewasssertemperatur vorher kontrollieren sonst, verbrennt sie sich

Trophische Störungen

Kribbeln in den Füßen – immer Polyneuropathie ?

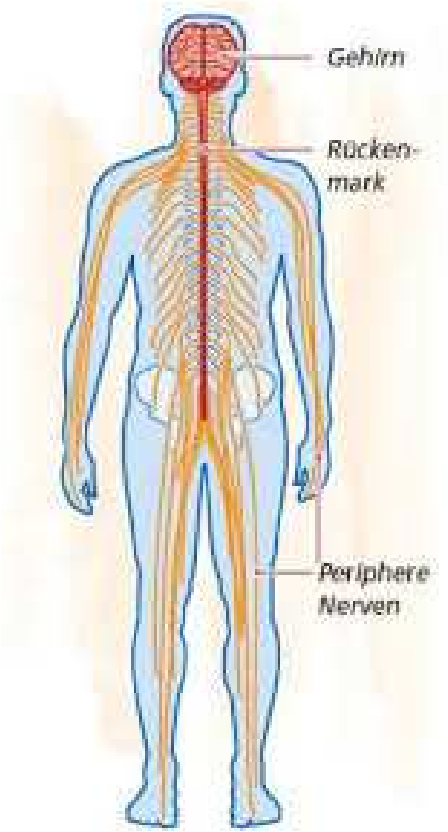
- Restless-legs-Syndrom
- pAVK („Schaufensterkrankheit“)
- Krampfadern
- Wirbelkanaleinengung

Patient 5, männlich, 75 Jahre

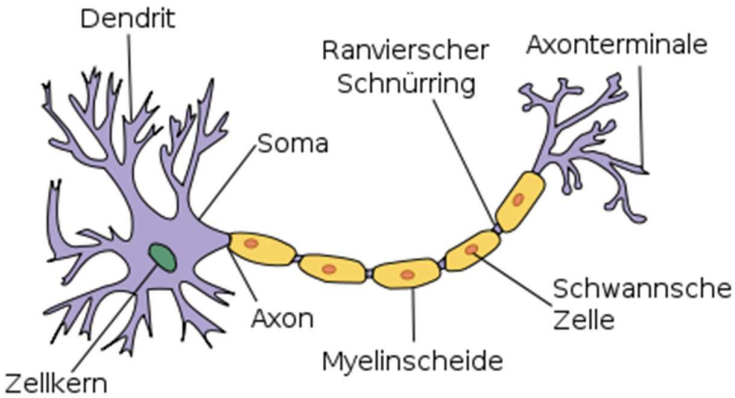
- Nach 200m Gehstrecke - muskuläre Schwäche, ziehende stechende Schmerzen in den Oberschenkel, vor allem wenn er bergauf geht, Treppen steigt
- Wenn er sich hinsetzt oder stehenbleibt, rasche Besserung
- Seit mind. 10 jahren Rückenschmerzen, hat massive Abnützungen im Lendenwirbelsäule,
- Sein Bruder ähnliche Beschwerden, Füße aber kalt, bläulich verfärbt

Patient 6, weiblich, 40 Jahre

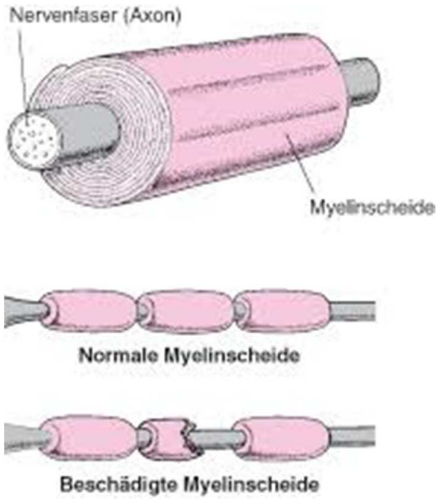
- In Ruhe , abends und nachts unangenehme Kribbelmissempfindungen, ziehende Schmerzen in den Beinen, Bewegungsdrang
- Wenn sie herumgeht , Beine massiert – vorübergehende Besserung
- chron. Schlafmangel, depressive Verstimmung , Kopfschmerzen
- Chron. Nierenerkrankung , steht vor Dialyse, Schilddrüseunterfunktion, Eisenmangel



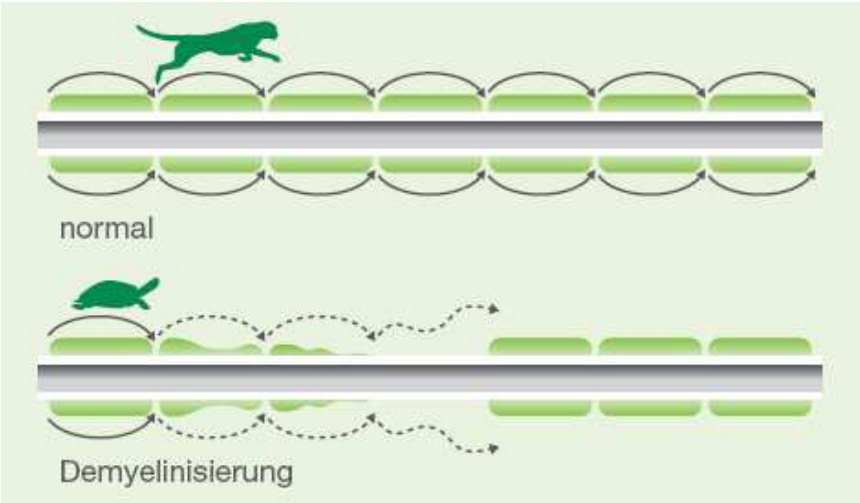
Nervenanatomie



Nervenanatomie



Erregungsleitung

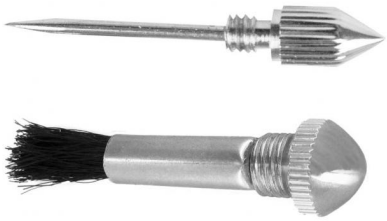


Nervenfasertypen

Axondurchmesser in µm	Myelinscheide	Leitungsgeschwindigkeit in m/s		Nervenfasertyp bzw. Funktion
		bei 20°C	bei 37°C	
10-20	dick	20-40	60-120	motorischer Nerv
7-15		15-30	40-90	sensorischer Nerv für Berührung
4-8		8-15	15-30	sens. Nerv der Muskelspindeln
2,5-5		5-9	15-25	sens. Nerv für Wärme bzw. Kälte
1-3	dünn	2-6	3-15	vegetativer Nerv
0,3-1,5	keine	0,3-0,8	0,5-2	vegetativer Nerv

Abb. 3: Erregungsleitungsgeschwindigkeit von Axonen

Klinische Untersuchung

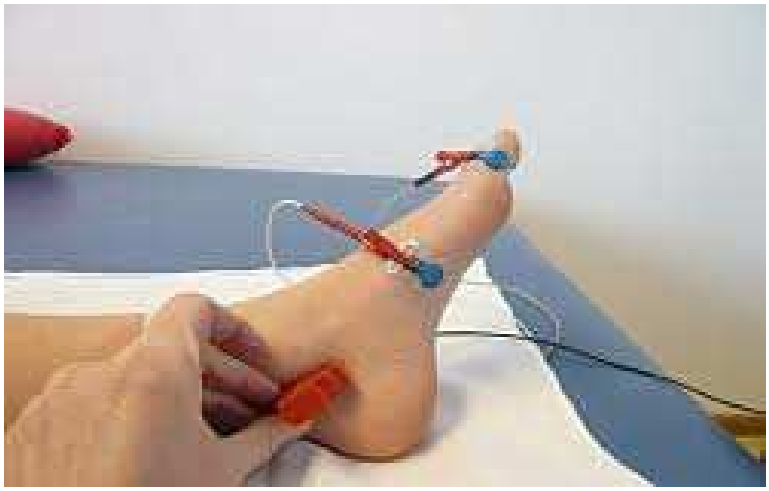


Klinische Untersuchung

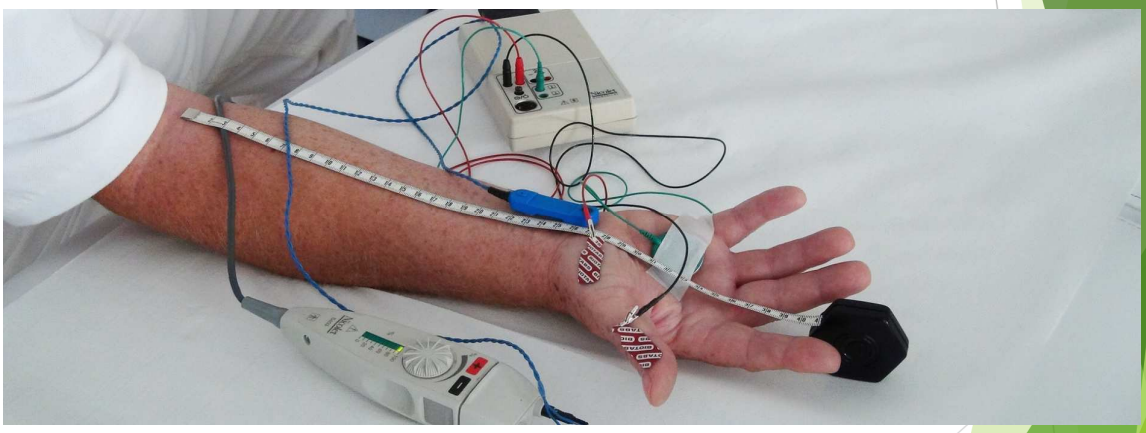
Klinische Untersuchung

Klinische Untersuchung

Elektroneurographie (ENG)



ENG



Elektromyographie (EMG)

PNP - Klassifikation

- nach klinischem Befund – Verteilungsmuster (Arme, Beine , Hirnnerven)
- nach Nervenfasern- Schädigung: motorisch, sensibel, gemischt, autonom , kleine Fasern
- erworben / hereditär
- Symptombeginn : akut , schleichend , chronisch
- nach ENG – Kriterien : axonal, demyelinierend

Chemotherapieinduzierte Polyneuropathie (CINP)

- manche Chemotherapeutika haben *neurotoxische* Wirkung
- Substanzen:

  Platinverbindungen (*Cis-*, *Oxa-*, *Carboplatin*), Vincaalkaloide (z.B. *Vincristin*, *Vinblastin*), Taxane

  Thalidomid

  Proteaseinhibitoren
- Symptome könne auch erst nach mehreren Therapiezyklen oder Therapieende auftreten **(Coasting – Effekt)**

Risikofaktoren

… beeinflussen Verlauf und Schweregrad der CINP

vorbestehende Nervenschädigung beachten

- Diabetes mellitus
- Alkoholabusus
- Nierenfunktionsstörung
- genetisch
- Alter ?
- Infektionen, zB Herpes zoster,
- Fehlernährung / Vitaminmangel B12, Folsäue,
- andere Medikamente, zB. Amiodaron, Allopurinol, Fibrate, Phenytoin, Lithium,

CINP

- komplette Rückbildung der PNP möglich, wird aber nicht immer erreicht ,
- Nervenfasern haben lange Regenerationszeiten
- standardisierte prophylaktische medikamentöse Maßnahmen existieren nicht
- Behandlungsansätze:

  - onkologische Therapieprotokolle ändern,

  - sensomotorisches Training (wissenschaftlich messbare Funktionsverbesserung !)

  - medikamentös Symptome lindern

CINP

- *Häufigkeit*: 3% bei Monotherapie, bis 40% bei Kombinationstherapie der Chemotherapeutika
- *Schweregrad* mit **common toxicity criteria** quantifizieren Funktionsstörung und Alltagsbelastbarkeit
- *Schädigungsmuster :*

  - axonale Schädigung (z.B. Vincristin , Taxane)

  - demyelinsierend

  → beeinflusst den Verlauf der CINP

PNP längenabhängig - beginnen in den Füßen, symmetrisch verteilt

CINP

- *Früherkennung* (Muskeleigenreflexe , Vibrationsempfinden) wichtig
- rechtzeitige Anpassung der onkologischer Therapie (Dosis reduzieren, Intervalle verlängern Umstellung auf eine andere Substanz, Substanzkombinationen)
- Neurotoxizität hängt von der Substanz und *kumulativer Dosis* der Chemotherapeutika ab
- Substanzen mit akuter Toxizität - Symptome nach erstem Zyklus (z.B. Oxaplatin) - Ionenkanalstörung

common toxicity criteria (CTC)

- Grad I : Missempfindung, aber Funktion erhalten
- Grad II: Sensibilitätsausfälle mit Funktionsstörung (Greifen , Gangunsicherheit)
- Grad III: Sensibilitätsstörung, motorische Schwäche mit Einschränkung der Alltagsaktivitäten
- Grad IV : Lähmungen, Sensibilitäts-/ Funktionsausfall
  - → Stürze, Infektionen , Muskelschwäche , Immobilität
- Grad V : Tod

CINP - Klassifikation

- **sensomotorische CINP**
- **Sensorische CINP**: Gefühlsstörung, Missempfindung, Schmerz
- **Sensibel - ataktische CINP** : Gefühlsstörung Koordinationsstörung, Gangstörung (*Ataxie*)
- **motorische CINP** : Lähmungen (Fallhand , Vorfußherbeschwäche), Hirnnerven, Muskelkrämpfe
- **schmerzhafte sensible CINP** : selten, kleine Nervenfasern betroffen /“small fiber“ PNP
- **autonome Mitbeteiligung** - selten - Kreislaufprobleme, Impotenz, Inkontinenz, Magen / Darmprobleme

CINP Ursachen

- Ausfall der großen myelinisierten Fasern

  → Verlust von Lagesinn und Vibrationsempfinden
- Befall der kleinen Fasern

  → Verlust von Schmerz- und Temperaturempfinden
- ENG: Ausmaß und Typ des Nervenschadens

  aber
- ***ENG Befund korreliert nicht immer mit dem Ausmaß der Neuropathie !***

Wie kommt es zur Schädigung peripherer Nerven bei CINP ?

Schädigungsmechanismen für einzelne Chemotherapeutika unzureichend geklärt

Angriffspunkte :

- *Axon* oder /und Hülle (*Myelin*) der Nervenzellen
- Kanäle der Nervenzellmembran

  → *Fehlkommunikation* zwischen Nervenzelle und Endorgan(Haut, Muskel, innere Organe) - Reizweiterleitung / Verarbeitung gestört
- Nervenzellinnenstruktur
- kleine Blutgefäße → Nervenzellen werden nicht mehr mit Nährstoffen versorgt

Plasmazellerkankungen
WHO – Klassifikation

1) MGUS (*Monoklonale Gammopathie* Unklarer Signifikanz)→ smolderig Myelom → Multiples Myelom

2) solitäres Plasmozytom des Knochens

3) systemische Leichtketten - Amyloidose

4) POEMS (PNP, Organomegalie, Endokrinopathie , Plasmazellerkrankung , Haut)

- Paraprotein- assoz. PNP – ca. 1% aller PNP
- toxische PNP : ca. 1% aller PNP

Multiples Melom (MM)
Definition, Entstehung

- unheilbare maligne hämatologische Systemerkrankung (Plasmazellerkrankung / lymphoproliferative B-Zellerkrankung)
- unkontrollierte monoklonale Vermehrung von entarteten Plasmazellen → Myelomzellen (defekte B- Lymphozyten) im Knochenmark „Knochenmarkkrebs“
- Myelomzellen produzieren Immunglobuline / Antikörper (Paraproteine) ingroßen Mengen

  → funktionslos für Immunsystem

  → Ablagerung in innere Organe (Niere), stören Bildung normaler Blutzellen im Rückenmark, Blut dickflüssig

  Folge : Anämie, Immunabwehrschwäche

Multiples Myelom und Polyneuropathie

- PNP kann entstehen durch :

  Paraproteinämie (auch *MGUS, smoldering Myelom*)

  Chemotherapie

  selten Bestrahlung

- PNP bei 1-20% aller MM bei Diagnosestellung
- 40-80% aller vorbehandelten Patienten

  (*Richardson et al , Leukemia 2010,2012, internationale Myelomarbeitsgruppe 2012*)

Chemotherapieinduzierte PNP (CINP) aktuelle Therapie – Strategien

- *(Vincristin), Bortezomid,Thalidomid, Lenalidomid (in Kombination mit Dexamethason + und Hochdosis - Zytostatika : z.B. Cyklophosphamid, Melphalan, Adriamycin) + autologe Blutstammzelltransplantation*
- *Erstlinie - und Rezidivtherapie*
- *Hochdosistherapie - Chemotherapie: Induktions-, Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie)*
- *supportive Therapie: Biphosphonate, Thrombose - und Infektionsprophylaxe*

Multiples Myelom und PNP

- distal betonte symmetrisch Verteilung
  (Socken- / strumpfförmig)
- Symptome sind Ausdruck der Nervenfasernfunktionsstörung, weniger eines Unterganges der Nervenfasern
- Meistens Sensibilitätsstörungen und Schmerzen, Lähmungen selten
- Wiedererholung durch Regeneration der Nervenfasern möglich - gute Prognose, wenn rasch erkannnt und behandelt

Proteaseinhibitoren

- *Bortezomid s.c.* : Induktions- und Rezidivtherapie
- Zweite Generation (*Lenalidomid, Carfilzomib i.v.; Ixazomib* p.o.) – bei Rezidivth. - weniger neurotoxisch
- häufig Sensibilitätstörungen und neuropathische Schmerzen, selten Lähmungen , geleg. vegetative Symptome
- bei s.c. , wöchentliche Gabe – Reduktion der Schwere der PNP
- nicht neurologische Symptome: Blutbildveränderungen, Herpes Zoster, Magen- Darm- Beschwerden , Müdikeit , Kreislauf
- PNP Entstehung ca. 2-3 Monaten nach Therapiebeginn
- 2/3 PNP reversibel
- wichtig : kumulativ Dosis

immunmodulatorische Substanzen

Thalidomid - Primärtherapie . geleg. als Erhaltungstherapie

PNP kann nach Wochen, Monate oder nach Therapieende auftreten

- geleg. behandlungsresistente Sensibilitätsstörungen manchmal Verschlechterung (bei Langzeitgabe)
- Weitere Symptome : Tremor, geleg. vegetative Symptome, selten Lähmungen , selten neuropathische Schmerzen

Weitere nicht- neurologische Symptome : Thrombosen , Magen- Darm – Beschwerden, Blutildveränderungen, Müdigkeit, Kreislaufprobleme , teratogen

zweite Generation : Lenalidomid, Pomalidomid (bei Rezidivth. , geleg. Primärtherapie)

-weniger neurotoxisch, Neutropenie, Thrombosen, teratogen, Kreislauf, Magen – Darmbeschwerden

Weitere Substanzen

Vicristin (Einsatz bei Leukämien , Lymphome) :

- axonale PNP, Muskelkrämpfe, Muskelschwäche(Hände, Füße), oft neuropathische Schmerzen, autonome Symptome, geleg. Hirnnerven
- wenn eine hereditäre PNP vorliegend - dramatischer Verlauf
- wichtig : Gesamtdosis

Welche Therapieoptionen bei CINP?

- kausale Therapie
- symptomatische Therapie – medikamentös
  - nicht – medikamentös
- Behandlugsprinzip: individuelles multimodales Therapiekonzept (Pat. Bedürfnisse, Begleiterkrankungen, Lebensumstände, Alter, Funktionsausfälle)
- wichtig für Therapieerfolg: Patient / Arzt – Kommunikation , Pat. Mitarbeit, Einbeziehen des sozialen Umfeldes

Therapie

- *Kommunikation mit Pat.*, Information/ Beratung → falsche Erwartungen korrigieren, realistische Therapieziele vereinbaren (Schmerzlinderung um 30-50%, (selten > 50 %)
- *Ängste abbauen* - keine Gefahr für medikamenten bedingte Persönlichkeitsveränderung, Sucht
- *Geduld haben* - Substanz, Dosierung, Verträglichkeit, Behandlungsdauer sind individuell-
- *Behandlung der PNP nicht früh abbrechen* - kann Wochen bis Monate dauern bis Symptombesserung
- *Balance zwischen Wirksamkeit / und Nebenwirkung*
- *psychosoziale Belastungsfaktoren* bzw. psychischer Zustand – wichtig für die Schmerzwahrnehmung und Verarbeitung

kausale Therapie

- Grunderkrankung behandeln
- Bei vorbestehender PNP →Zytostatika- Dosis, Anwendungsdauer reduzieren , Behandlunsgintervalle verlängern, eher Kombinationstherapien
- Bei schwerer PNP → Medikament vorübergehend absetzen
- Diesbezüglich unterschiedliche Therapieschema – wenig evidenz- basierte Daten

Nicht medikamentöse Maßnahmen

- Bewegungstherapie : sensomotorisches Training, Muskelkräftigung , Gang/ Gleichgewichtstraining Vibrationstraining (wisenschaftliche Studienlage gut)
- Ergotherapie – Hand / Armfunktion
- Akupunktur
- C02 Bäder, Kneipp´sche Bäder
- autogenes Training
- manuelle Therapie
- ***Ziel***:

  Körperwahnemung, Koordination, Muskelkraft/ -leistung , Mobilität/ Alltagsautonomie erhalten
- psychologische / psychoonkologische Betreuung : Körperwahrnehmung , Schmerzbewältigung , Entspannungstechniken

Nicht-medikamentöse Therapie

- Elektrotherapie
  - „HTEMS“ = Hochton Elektrische Muskelstimulation
  - Gleichstromanwendung
  - „TENS“ = Transkutane Elektrische Nervenstimulation

Helfen Vitamine bei der PNP ?

- bei onkologischen Pat. gelegentlich sinnvoll
- aber Vorsicht: Vitaminüberdosierung (z.b. Vit B6) – können PNP verursachen oder verstärken
- keine langfristige Einnahme von Vitamin – Kombinationspräparate
- Einnahme in Absprache mit behandelten Onkologen - Vitamine können die Wirkung von Chemotherapeutika abschwächen (z.B. Vit. C und grüner Tee - Wirkung von Bortezomid abgeschwächt)

Nahrungsergänzungsmittel

- Vitamine (B6, B12, E)
- Alpha- Liponsäure
- Folsäure,
- Acetyl-L – Carnitin
- L- Glutamin
- Magnesium, Kalium
- Tonic water,
- Kakaobutter

→ keine wissenschaftlicher Wirkungsnachweis

Schmerzen und PNP

Man muss unterscheiden zwischen :

1. **muskuloskeletalen Schmerzen**

- aufgrund von Fehlbelastung von Bändern , Muskeln , Gelenken , Osteolysen/ Knochennekrosen
- hier helfen normale Schmerzmittel

2. neuropathischen Schmerzen

- aufgrund einer Schädigung von peripheren / zentralen Nerven,
- Schmerzsignale Weiterleitung / Verarbeitung gestört
- Berührung wird als Schmerz wahrgenommen ,
- Schmerz durch Berührung ausgelöst
- stechendend , brennend, elektrisiend
- VAS(visuell Analogskala 0-10/10 Punkten)

Symptomatische medikamentöse Therapie

- Neuropathische Schmerzen sind oft schwer zu behandeln, können chronisch werden , daher früh behandeln !
- Nicht alle Medikamente sind für jeden Patienten geeignet
- Nutzen / Nachteile müssen gegeneinander abgewogen werden
- Medikamente ein - / und ausschleichen , Mono- und Kombinationstherapie
- Klassische rezeptfrei erhältliche Schmerzmittel sind meistens wirkungslos, z.B.
  - Aspirin
  - Paracetamol
  - Ibuprofen
  - Diclofenac

Symptomatische medikamentöse Therapie

- ***Antiepileptika***

  z.B. Carbamazepin (bis 1200 mg/d) , Gabapentin (bis 3600 mg/d),

  Pregabalin (bis 600 mg/d)

  NW: Schwindel, Benommenheit, Müdigkeit, Ödeme, Gleichgewichtsstörung., Gewichtszunahme, Laborkontrollen notwendig

- ***Antidepressiva***

  z.B. Amitryptylin (bis 75 mg/d), Duloxetin (bis 120 mg/d)

  schmerzdämpfend, stimmungsaufhellend –

  NW: Blutdruckschwankungen, Herzrhythmusstörungen, Blasenentleerungsstörung, Verstopfung , Gewichtszunahme

Symptomatische medikamentöse Therapie

- ***Opioide*** : Tramadol ret. (max . 600 mg) , Morphin ret, oxycodon

  Nachteile: Benommenkeit, Verstopfung, Toleranzentwicklung, psychische und physische Abhängigkeit – deshalb nur zeitlich begrenzter Einsatz, (beachte Fahrtauglichkeit)

- ***Lokale Anwendung : Lokalanästhetika*** (Pflaster und Cremes):
  - Capsaicin– aus Chilli- Pfeffer
  - Lidocain 5%

- Cannabinoide : THC (Dronabinol) : max 20 mg/d

schmerzmodulierend, auch bei Tumorschmerz, in der Palliativmedizin als add on zur Opioiden, appetitsteigernd bei onkologischen Pat.

NW: vom Präparat und Dosis abhängig - Blutdruckschwankungen, Schwindel, Benommenheit, Herzfrequenzerhöhung

Capsaicin-Pflaster

Fazit - CINP

- CINP beinträchtigt die Lebensqualität , ist erstzunehmen , weil zur Funktionsausfall führt und die Alltagsautonomie einschränken kann
- *für die Prävention* - keine Medikamente
- Frühdiagnose wichtig , weil onkologische Therapiekonsequenzen
- Keine kurative Therapie , nur Symptombehandlung
- supportive Maßnahmen – Rehabilitationsstrategien
- Nicht alles ist PNP – Differentialdiagnosen beachten

ICH QUÄLE MICH MIT KRIBBELNDEN ZEHEN, UND SIE WOLLEN MICH MIT MUSIK ABLENKEN ?
TOMASINOPE