

D. Langanke, St. Elisabeth-Krankenhaus Leipzig gGmbH, Leipzig.

26. April 2016

Taxan-induzierte Polyneuropathien – Mechanismus, Diagnostik und Therapie

Polyneuropathien unter Taxan-Therapie gelten als eine gefürchtete Nebenwirkung und sind dosislimitierend; Dosisreduktionen können daraufhin erforderlich sein (1-3). Dieser Artikel beschreibt Mechanismus, Diagnostik und Therapiemöglichkeiten der Taxan-bedingten Polyneuropathien sowie den Stellenwert der Polyneuropathie unter nab-Paclitaxel in der Brustkrebsbehandlung.

Die Taxane Paclitaxel und Docetaxel besitzen sowohl in der adjuvanten Therapiesituation als auch in der Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms einen festen Stellenwert und erhalten durch die AGO Mamma den höchsten Empfehlungsgrad (4). Die Albumin-gebundene Nanopartikel-Formulierung von Paclitaxel – das nab-Paclitaxel – ist in der Taxan-Therapie des metastasierten Mammakarzinoms eine sichere Alternative zu konventionellen Taxanen, die den hypersensibilisierenden Lösungsvermittler Cremophor® (1, 5, 6) enthalten und ist auch in der Effektivität dem konventionellen Paclitaxel in der Therapie des frühen, aber auch des metastasierten Mammakarzinoms überlegen (7, 1).

Taxan-bedingte Polyneuropathien werden durch axonale Degeneration hervorgerufen. Sie sind überwiegend sensibel und vom distal-symmetrischen Verteilungstyp. Eine autonome Mitbeteiligung ist möglich (Herz und Intestinum), und sie können sowohl akut als auch verzögert auftreten.

Mechanismus Taxan-induzierter Polyneuropathie

Der Mechanismus der Taxan-induzierten Polyneuropathie wurde mehrfach beschrieben (8-10). Die Bindung der Taxane an β -Tubulin-Untereinheiten der Mikrotubuli bewirkt eine Störung der Mikrotubulinfunktion der Neuronen. Wegen der besonderen Länge der peripheren Nerven (> 1 Meter vom Rückenmark bis zu den Zehen) sind diese besonders empfindlich gegenüber Taxan-bedingter Schädigung (11).

Typische erste Symptome sind bilaterale Missempfindungen und Taubheit in den Fingern und Zehen mit Brennen und Kribbeln, welche sich Strumpf- und später Handschuh-förmig ausbreiten (12).

Gangstörungen (Koordinationsstörung durch sensorische Ataxie) und auch Verlust der Fingerfeinmotorik sind häufige Symptome einer peripheren Polyneuropathie (PNP, Tab. 1). Seltener sind Störungen der Motorik mit Paresen und Atrophien. Bei Störungen des Vegetativums (Stuhlgangprobleme,

Blasenentleerungsstörungen/Inkontinenz, Herzrhythmusstörungen) wird nur selten eine PNP erwogen. Neuropathische Schmerzen von stechendem, brennendem oder dumpfem Charakter können sich bereits in einem frühen Stadium der Chemotherapie-induzierten Polyneuropathie (CIPN) entwickeln und gelten als Warnsignal (13).

Tab. 1: Common Toxicity Criteria (CTC) der sensorischen Neuropathie des U.S. National Cancer Institute (NCI). <http://ctep.info.nih.gov>

Common Toxicity Criteria (CTC)	
Grad I	Verlust der Muskeleigenreflexe oder Parästhesien (einschließlich Kribbeln) ohne Einfluss auf die Funktion
Grad II	Objektive Sensibilitätsausfälle oder Parästhesien mit Einfluss auf die Funktion, aber ohne Einfluss auf die Aktivitäten des täglichen Lebens
Grad III	Sensibilitätsausfälle oder Parästhesien mit Einschränkungen der Aktivitäten des täglichen Lebens
Grad IV	Andauernder Sensibilitätsverlust mit Einschränkung der Funktion

Sensorische Neuropathien unter nab-Paclitaxel

In der zulassungsrelevanten Studie mit nab-Paclitaxel traten sensorische Neuropathien vom Grad 3 mit 10% vs. 2% ($p < 0,001$) signifikant häufiger auf als unter konventionellem Paclitaxel (3). Diese konnten jedoch durch Therapieunterbrechungen und Dosisreduktionen gut kontrolliert werden. Nach Beendigung der nab-Paclitaxel-Therapie betrug die mediane Zeit bis zur Rückbildung der Symptome auf Grad 1 oder Grad 2 etwa 22 Tage (3). Dabei persistierte eine Grad-3-Neuropathie 4 Wochen nach dem ersten Auftreten bei 4 von 28 (14%) Patienten unter nab-Paclitaxel gegenüber 4 von 5 (80%) Patienten unter konventionellem Paclitaxel. Bei der wöchentlichen Therapie von Taxan-vorbehandelten Patientinnen mit 100 mg/m² nab-Paclitaxel traten Grad-3-Neuropathien bei 8%, in der wöchentlichen Dosierung von 125 mg/m² dagegen bei 19% der Patientinnen auf (14).

Bei 63 nicht vorbehandelten Patientinnen kam es mit 300 mg/m² nab-Paclitaxel dreiwöchentlich in 21% der Fälle zu Neuropathien vom Grad 3. Gegenüber Docetaxel war die mediane Zeit bis zum Abklingen von Grad-3-Neuropathien sowohl bei wöchentlicher als auch bei dreiwöchentlicher Gabe von nab-Paclitaxel (20 bis 22 Tage) gegenüber der dreiwöchentlichen Gabe von Docetaxel (41 Tage) deutlich kürzer (15, 16).

Bei Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom traten in der Zulassungsstudie MPACT unter nab-Paclitaxel plus Gemcitabin im Median nach 140 Tagen erstmals Neuropathien dritten Grades auf, wobei die mediane Zeit bis zur Verbesserung von Grad 3 auf Grad 2 21 Tage bzw. von Grad 2 auf Grad 1 oder 0 29 Tage betrug. Neuropathien vierten Grades traten nicht auf (17).

In der neoadjuvanten Studie Gepar-Septo wurde nach einer geplanten Sicherheitsanalyse eine Dosisreduktion von 150 mg/m² auf 125 mg/m² nab-Paclitaxel vorgenommen. Es zeigte sich, dass die Polyneuropathierate in der Gruppe, der mit 125 mg/m² behandelten Patienten, um fast die Hälfte reduziert werden konnte im Vergleich zur 150 mg/m²-Dosierung. Die Effektivität der Therapie wurde durch die Dosisreduktion nicht beeinflusst (pCR-Rate nab-Paclitaxel 125 mg/m²: 41,4%) (7).

In klinischen Studien bei Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom konnte gezeigt werden, dass schwere Neuropathien, die unter Paclitaxel und Docetaxel auftraten, länger persistierten als unter nab-Paclitaxel (16, 3, 18).

Eine multizentrische randomisierte Phase-III-Studie an Mammakarzinom-Patientinnen unter Taxan-haltiger Therapie zeigte, dass die ärztlich vorgenommene Einschätzung der PNP nach dem CTC-NCI (Common Toxicity Criteria des National Cancer Institute) im Vergleich zur Patientenbewertung (Patient-Neurotoxicity-Questionnaire (PNQ)-Score) den Schweregrad unterschätzt (19).

CYP2D8*3 Allel als potentieller Biomarker

Neuere Studien konnten potentielle molekulare Marker für die Taxan-induzierte Polyneuropathie identifizieren. Dabei konnte ein Zusammenhang zwischen sog. SNPs (single nucleotide polymorphism) in diversen Genen und einem potentiellen Risiko für Auftreten und Schwere Taxan-assoziiertes PNP aufgezeigt werden (20-23).

Weiterhin zeigten mehrere aktuelle Studien, dass für das Auftreten von schweren Neurotoxizitäten unter Taxan-haltigen Substanzen ein genetischer Polymorphismus im CYP2C8-Gen eine wichtige Rolle spielt (24-26). Der Nachweis des CYP2D8*3 Allels ist mit einer Verdopplung des Risikos der Entwicklung einer schweren Neuropathie Grad ≥ 2 verbunden. Das CYP2C8*3 Allel führt über eine reduzierte Enzymaktivität zu einem stark verlangsamten Paclitaxel-Metabolismus. Eine Studie mit 111 Mammakarzinom-Patientinnen, welche eine neoadjuvante Taxan-haltige Chemotherapie erhielten, konnte zeigen, dass CYP2C8*3 Träger eine höhere Rate an Komplettremissionen hatten (55% vs. 23%) als Patientinnen ohne den Polymorphismus, aber auch mehr schwere Neurotoxizitäten entwickelten (22% vs. 8%) (26). Auch nab-Paclitaxel wird über CYP2D8 metabolisiert.

Das CYP2D8*3 Allel könnte ein potentieller Biomarker sein, um die Patienten zu identifizieren, die von einer Taxan-haltigen Chemotherapie profitieren, aber auch ein erhöhtes Risiko haben, eine schwere PNP zu entwickeln. Eine Individualisierung der Therapie mit Dosisanpassung kann eine Möglichkeit zur Therapieoptimierung darstellen.

Diagnostik

Neben der ausführlichen Anamnese – auch hinsichtlich Komorbiditäten wie Alkoholabusus und Diabetes mellitus – kann die Inspektion der Haut an den Hand- und Fußsohlen auf ein Hand-Fuß-Syndrom hinweisen. Sensibilitäts- und Reflexprüfungen sind obligat.

Bei Verdacht auf CIPN sind die folgenden klinischen Tests empfehlenswert (27):

1. Schwingende Stimmgabel an lateralen Fußknöchel ansetzen und erfragen, ob der Patient noch ein Vibrationsempfinden hat. Häufig verschwindet dieses Empfinden im Verlauf einer Chemotherapie komplett.
2. Mit einem Reflexhammer den Verlust des Achillessehnenreflexes testen – dieser ist der erste Reflex, der im Verlauf einer CIPN verschwindet.
3. Romberg-Test: Patient bitten, sich mit den Füßen dicht beieinander hinzustellen, die Arme

gerade nach vorne zu strecken und die Augen zu schließen – Patienten mit CIPN fangen an zu schwanken.

Elektrophysiologische Untersuchungen mit Messung der Nervenleitgeschwindigkeit im Rahmen einer Elektroneurographie sind zur Einordnung der PNP (demyelinisierend versus axonal) entscheidend. Evozierte Potentiale grenzen zentrale Ursachen/Läsionen ab. Bei Unsicherheit einer motorischen Mitbeteiligung ist eine Elektromyographie hilfreich.

Tab. 2: Praktische Empfehlungen für die Diagnostik Taxan-bedingter Polyneuropathie.

Folgende praktische Empfehlungen können für die Diagnostik einer Taxan-bedingten Polyneuropathie gegeben werden:	
Für Ärzte	Anamnese erheben und Risikofaktoren erfassen
	Neurotoxizitäts-Fragebogen
	Bei Auffälligkeiten im Fragebogen: Bestimmung des CTC-Grades der Neurotoxizität durch: Stimmgabeltest zur Bestimmung des Vibrationsempfindens, Achillessehnenreflex, ggf. Romberg-Test, bei Herzrhythmusstörungen EKG, bei Obstipation an NP des Vegetativums denken
	Bei Hochrisiko-Patienten (Alkoholiker; Diabetiker; neurolog. Vorerkrankungen) Bestimmung von CYP2C8-Gen
	Bei Nachweis einer Mutation des CYP2C8-Gens oder einer PNP: Dosisreduktion/-anpassung des Taxans
Für Pflegepersonal	Schulung zum Fragebogen
	Schulung Stimmgabeltest und Sensibilitätsprüfung
	Erläuterung des Sportprogramms
	Aushändigung von Patienten-Informationsmaterial

Tab. 3: Patientenfragebogen. Dieser ist hilfreich, um betroffene Patienten mit Taxan-bedingter PNP zu identifizieren. Bereits bei einem Punkt sollte eine weiterführende Diagnostik durchgeführt werden.

Bitte geben sie Ihre Bewertung ab, indem Sie jeweils ein Kreuz pro Frage machen	Überhaupt nicht	Ein wenig	Mäßig	Ziemlich	Sehr
Ich habe ein Taubheitsgefühl oder Kribbeln in den Händen	0	1	2	3	4
Ich habe ein Taubheitsgefühl oder Kribbeln in den Füßen	0	1	2	3	4
Ich habe ein unangenehmes Gefühl in meinen Händen	0	1	2	3	4
Ich habe ein unangenehmes Gefühl in meinen Füßen	0	1	2	3	4
Ich habe Hörprobleme	0	1	2	3	4
Ich bekomme Ohrenklingeln oder Ohrensausen	0	1	2	3	4
Ich habe Schwierigkeiten, Knöpfe zu schließen	0	1	2	3	4
Ich habe Obstipation	0	1	2	3	4
Ich habe Blasenentleerungsstörungen	0	1	2	3	4
Ich habe Schwierigkeiten beim Gehen	0	1	2	3	4
Ich habe Herzstolpern bemerkt	0	1	2	3	4

Laborchemisch können eine Vielzahl von Parametern auch insbesondere zur differentialdiagnostischen Abgrenzung (Morbus Wilson, Vitamin-B12-Mangel, Porphyrie, Sarkoidose) bestimmt werden. Haut-, Muskel- und Nervenbiopsien sind nur sehr selten notwendig, um Amyloidosen und Vaskulitiden auszuschließen.

Neben einer Vielzahl medikamentöser Therapieansätze wie Antidepressiva (Duloxetin), Ionenkanalblocker (Carbamazepin, Gabapentin und Pregabalin) und Opioiden ist die rechtzeitige Einleitung physiotherapeutischer Maßnahmen von großer Bedeutung. Hier kommen insbesondere

Krankengymnastik, aber auch elektrophysiologische Maßnahmen wie das Vierzellenbad zum Einsatz.

Auch topische medikamentöse Applikation mit Lidocain oder Capsaicin können in Einzelfällen eine Linderung der Beschwerden bewirken (27).

Eine neue wirksame Option zur Behandlung der CIPN ist die lokale Anwendung von Endocannabinoiden. Diese begrenzen Entzündungsreaktionen und regeln die Immunreaktion des Körpers. Bei peripheren Neuropathien kann durch die topische Applikation die Nervenentzündung begrenzt und anhaltende Schäden an den peripheren Nerven vermieden werden (27).

Die Sporttherapie scheint ein vielversprechender Ansatz in der Therapie der CIPN zu sein. In einer randomisiert kontrollierten Studie konnten positive Effekte einer Bewegungsintervention, welche aus Sensomotorik, Ausdauer- und Krafttraining besteht, auf die periphere Tiefensensibilität und Gleichgewichtskontrolle gezeigt werden (28).

Das Balancetraining scheint laut eines systematischen Vergleichs von 18 Studien zur Bewegungstherapie ein weiterer vielversprechender Ansatz in der Behandlung der CIPN zu sein (29).

Die ersten Ergebnisse der Vice-Studie am Universitätsklinikum zu Köln konnten zeigen, dass sowohl das Sensomotorik-Training (SMT) als auch das Vibrationstraining (VT) die Symptome der CIPN der Patienten verbesserten. Der Patellasehnenreflex besserte sich unter beiden Trainingsmethoden signifikant (VT $p=0,046$; SMT $=0,083$). Zudem erhöhten sich die periphere Tiefensensibilität ($p=0,019$) und die Lebensqualität ($p=0,026$) durch VT. Mit SMT wurde die Gleichgewichtskontrolle gesteigert ($p=0,083$) (30).

Fazit für die Praxis

Wirksame Präventions-Möglichkeiten einer CIPN sind nicht bekannt. Deshalb bleiben nur die Dosisreduktion und -anpassung der Chemotherapie. Die Erfassung der Komorbiditäten durch eine ausführliche Anamnese sowie die regelmäßige Überprüfung des Achillessehnenreflexes und des Vibrationsempfindens sowie die Bestimmung des CTC-NCI-Grades sind unerlässlich, um rechtzeitig eine Dosisanpassung vornehmen zu können. Möglicherweise ist die Bestimmung des Polymorphismus im CYP2C-Gen eine Option, um Patienten mit einem Polyneuropathierisiko vor Beginn einer Taxan-haltigen Chemotherapie zu identifizieren und eine Dosisanpassung vorzunehmen oder auf alternative Regime zu wechseln.

Dr. med. Dagmar Langanke

St. Elisabeth-Krankenhaus Leipzig gGmbH
Biedermannstr. 84
04277 Leipzig

Tel.: 0341/39597450

E-Mail: dagmar.langanke@ek-leipzig.de