

4 Diskussion

Neurologische Störungen im Zusammenhang mit einer Tumorerkrankung können eine direkte Folgeerscheinung des Tumors selbst sein oder Ausdruck einer Manifestation als paraneoplastisches Syndrom. Davon abzugrenzen sind Neuropathien, die im engen zeitlichen Zusammenhang zu einer Medikamentengabe im Rahmen der Therapie stehen und nach Ausschluss anderer ursächlicher Faktoren als therapiebedingt anzusprechen sind. Viele Zytostatika haben neurotoxische Nebenwirkungen, für die es bisher keine gesicherten Therapien gibt und auch nur begrenzte prophylaktische Möglichkeiten.

Hauptgegenstand der vorliegenden Arbeit sind die durch Vincristin verursachten neurotoxischen Effekte. Trotz der Vielzahl der mit Vincristin behandelten Patienten ist die Zahl der Patienten, bei denen die Neurotoxizität systematisch untersucht und veröffentlicht wurde, mit insgesamt ca. 2000 relativ gering. Noch geringer ist die Zahl, bei denen systematisch Faktoren untersucht wurden, die einen möglichen Einfluss auf die Vincristinneurotoxizität haben könnten.

Initial manifestiert sich die Neurotoxizität mit Parästhesien an Händen und Füßen [Shapiro et al. 1984, Cerny et al. 1989], dem Ausfall des ASR und später mit zunehmendem Sensibilitätsverlust [Quasthoff et al. 2002]. Eine Rückbildung tritt zumeist Wochen bis Monate nach der letzten Vincristingabe auf. Wie erst kürzlich durch Verstappen et al. (2005) beschrieben wurde, kann es bei einem Teil der Patienten auch noch zu einer posttherapeutischen Verschlechterung der neurologischen Symptome kommen. Die Wirkung und Nebenwirkung von Vincristin muss im Hinblick auf die Behandlung der Grunderkrankung sorgfältig abgewogen werden. Um irreversible Schädigungen zu vermeiden, müssen neurologische Störungen frühzeitig erkannt werden.

Die vorliegende Studie geht der Frage nach, welche Faktoren auf das Ausmaß und den zeitlichen Ablauf einer vincristininduzierten Neurotoxizität Einfluss haben. 94 Patienten mit einem NHL sind in diese retrospektiv monozentrisch durchgeführte Untersuchung aufgenommen worden.

4.1 Studien im Vergleich mit den eigenen Ergebnissen

| Studie | Referenz | Charakteristik der Studienpatienten | Neurotoxizität Gesamt | Besonderheiten |
|---|--------------------------|--|-----------------------|--|
| CHOP und Bleomycin bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen | 1977 Rodriguez et al. | N=47 Median 56 Jahre | 33% | Kein Grad III oder IV nach WHO |
| Hohe Inzidenz einer vincristininduzierten Neuropathie bei Lymphomen | 1978 Watkins et al. | N=10 Median 47 Jahre N=13 Median 53 Jahre | 61% | |
| Elektroneurografische Untersuchungen bei der Vincristin-Polyneuropathie | 1980 Mamoli et al. | N=21 Median 41 Jahre. | 86% | Patienten mit hirneigenen Tumoren. Die kumulative Dosis von Vincristin betrug zw. 3,6 und 8,0mg |
| Multizentrische Studie zur Behandlung hoch maligner Non-Hodgkin-Lymphome mit Polychemotherapie (CHOPV) und Bestrahlung | 1987 Köppler et al. | N=46 Median 58 Jahre, | 30% | Grad I nach WHO am häufigsten, kein Grad IV |
| Phase-III-Studie zur Chemotherapie niedrig maligner Non-Hodgkin-Lymphome: Vergleich einer Vincristin ¹ - mit einer Vindesin ² -Kombinations-Chemotherapie | 1987 Heim et al. | ¹ N=22 Median 64,1 Jahre | 68% | 4,5% Grad III WHO, kein Grad IV Bei 6 Patienten wurde nach Entwicklung einer Neurotoxizität Grad 1-2 auf CEP-Therapie umgesetzt, bei 5 kam es zur Rückbildung der PNP |
| | | ² N=23 Median 53,9 Jahre | 48% | Kein Grad III-IV |
| Körperoberfläche angepasste Dosis Vincristin in der Behandlung von Lymphomen | 1994 Haim et al. | N=104 Median 52 Jahre | 92% | 13% Parästhesien Grad II und III nach WHO, 13% motorische Symptome Grad III nach WHO Durchschnittl. Einzeldosis VCR 2,55mg bei Männern und 2,2mg bei Frauen, bei 22% der Patienten erfolgte eine Dosisreduktion |

| | | | | |
|--|---------------------------------|--|--------------|---|
| <p>Akut- und Spättoxizität am peripheren Nerven nach Chemotherapie</p> | <p>Bokemeyer et al. 1996</p> | <p>Hodgkinlymphom N=76 median 37 Jahre</p> | <p>37%</p> | <p>18 Patienten Muskelkrämpfe, 11 Patienten Parästhesien, 13 Patienten sensorisches Defizit, 19 Patienten distal symmetrische motorische und sensorische PNP Median kumulative Vincristindosis 20mg, median kumulative Vinblastindosis 80mg</p> |
| <p>Langzeitergebnisse mit MACOP-B und Strahlentherapie bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen</p> | <p>2001 Krieger et al.</p> | <p>N=71 Median 49 Jahre</p> | <p>86%</p> | <p>Grad I und II nach WHO am häufigsten, Grad III nur 3%, kein Grad IV Wegen Zytopenie, Infektion und Verweigerung, fehlendes Ansprechen, Arztentscheid, Adriamycin-Kardiomyopathie erhielten 16 Patienten weniger als 70% der geplanten Dosis</p> |
| <p>Bendamustin, Vincristin, Prednisolon (BOP) in der Therapie von fortgeschrittenen niedrig malignen Non-Hodgkin-Lymphomen</p> | <p>2001 Kath et al.</p> | <p>N=22 Median 62 Jahre</p> | <p>9%</p> | <p>Kein Grad III und IV</p> |
| <p>CHOPE bei fortgeschrittenen Stadien Hodgkinlymphom</p> | <p>2001 Lester et al.</p> | <p>CHOPE/ABVD N=41 median 33 Jahre</p> | <p>75,6%</p> | <p>17% funktionelle Beeinträchtigung</p> |
| | | <p>CHOPE N=51 Median 36 Jahre</p> | <p>64,7%</p> | <p>18% funktionelle Beeinträchtigung</p> |
| <p>CHOP und Rituximab¹ im Vergleich mit CHOP² bei älteren Patienten mit diffusem B-Zelllymphom</p> | <p>2002 Coiffier et al.</p> | <p>¹ N=202 Median 69 Jahre</p> | <p>55%</p> | <p>5% Grad III oder IV nach CTC</p> |
| | | <p>² N=197 Median 69 Jahre</p> | <p>63%</p> | <p>9% Grad III oder IV nach CTC</p> |
| <p>Eigene Ergebnisse</p> | | <p>N=94</p> | <p>68%</p> | <p>Kein Grad IV nach CTC</p> |

Tab. 19 Vergleich des Auftretens einer vincristininduzierten Neurotoxizität mit der Literatur

Die Beurteilung der neurotoxischen Nebenwirkung erfolgte in der eigenen Studie wie in den Untersuchungen von Rodriguez et al. (1977), Watkins et al. (1978), Köppler et al. (1987), Heim et al. (1987), Haim et al. (1994), Kath et al. (2001), Lester et al. (2001), Coiffier et al. (2002) durch Erhebung des klinischen neurologischen Status. Nur in Einzelfällen wurde bei Heim et al. (1987) eine Elektromyografie angeschlossen. Einer elektrophysiologischen Untersuchung wurden bei Bokemeyer et al. (1996) und Mamoli et al. (1980) alle Patienten zugeführt. Bei Bokemeyer et al. (1996) zeigten nur 10 von 27 Patienten mit subjektiven neurologischen Symptomen in der elektrophysiologischen Untersuchung ein entsprechendes Korrelat. Demgegenüber waren 9 von 19 Patienten subjektiv beschwerdefrei, hatten jedoch Auffälligkeiten in der elektrophysiologischen Untersuchung, was als „subklinische PNP“ interpretiert wurde. Formann (1990) meint, dass sich durch den Einsatz elektrophysiologischer Untersuchungsmethoden wahrscheinlich die Zahl der Patienten mit objektiven neurophysiologischen Veränderungen erhöhen würde. Hingegen beschreibt Quasthoff (2002) neurografische und myografische Normalbefunde im Anfangsstadium einer PNP.

Dokumentiert wurde in allen aufgeführten Studien entsprechend der Beurteilungskriterien der WHO oder der „Common Toxicity Criteria“ des NCI.

Mit der aufgetretenen Anzahl von Neuropathien reiht sich die eigene Studie in die meisten erhobenen Befunde anderer Untersuchungen ein. Die sehr niedrige neurotoxische Nebenwirkungsrate bei Rodriguez et al. (1977) und Kath et al. (2001) ist auf Grund der sehr geringen Fallzahl, nicht als zuverlässig zu bewerten. Bei Krieger (2001) könnte sich die höhere Neurotoxizitätsrate durch das verabreichte MACOP-B-Regime erklären. Dieses ist im Vergleich zu CHOP ein dosisdichtes Schema mit weiteren potenziell neurotoxischen Zytostatika (Methotrexat und Bleomycin). Mit 92% war die Inzidenz der symptomatischen Neuropathie bei Haim (1994) am höchsten. Seine Studie zeigt, dass eine rein körperoberflächenadaptierte Dosis Vincristin ($1,4\text{mg}/\text{m}^2$), ohne die meist übliche Höchstbegrenzung auf absolut 2mg , eine Zunahme der Neurotoxizität bedeutet.

4.2 Charakteristika der neurologischen Nebenwirkungen unter Vincristin

Im Verlauf einer vincristininduzierten neurologischen Störung scheinen die sensiblen Axone frühzeitiger und ausgeprägter betroffen zu werden als die motorischen [Caccia et al. 1977]. Die ersten polyneuropathischen Symptome in unserer Studie waren eine Abschwächung des Achillessehnenreflexes nahezu zeitgleich gefolgt von sensiblen

Reizerscheinungen. Diese Resultate stimmen mit den Befunden von Carbone et al. (1963), Bradley et al. (1970), Rosenthal et al. (1974), Weiss et al. (1974), Mamoli et al. (1980) sowie den Angaben von Neundörfer (1999) und Dengler et al. (1999a) überein. Bei den meisten Autoren wird eine zeitliche Differenzierung zwischen dem Auftreten der Sensibilitätsstörungen an Händen und Füßen nicht genannt oder angenommen.

19 Patienten aus unserem Kollektiv berichteten zuerst über symmetrische Parästhesien an der oberen Extremität, 4 Patienten über ein Erstauftreten an der unteren Extremität und 2 Patienten an den oberen und unteren Extremitäten gleichzeitig. Sowohl Haim et al. 1993 als auch Verstappen et al. (2005) beschreiben Taubheit und Parästhesien, vorwiegend an den Händen und früher als an den Füßen. Eine Parästhesie 2° und 3° trat bei Haim (1993) unter der verabreichten vollen Dosis Vincristin (1,4mg/m²) häufiger im Vergleich zu unserem Patientenkollektiv auf. Die divergenten Resultate zu Mamoli lassen sich durch das unterschiedliche Patientenkollektiv erklären. Bei Mamoli hatten die Patienten mit zerebralen Tumoren oft ausgeprägte organische Psychosyndrome, so dass Sensibilitätsstörungen nur bedingt erfassbar waren.

Das Vibrationsempfinden wurde durch Vincristin erst später und auch in geringerem Ausmaß gestört, wie dies auch bei Dengler et al. (1999a) beschrieben wird. Dass die Tiefensensibilität bevorzugt an den unteren Akren beeinträchtigt ist, wird durch andere Autoren bestätigt.

Motorische Störungen mit beinbetonter schlaffer Parese fanden sich im Konsens mit Watkins et al. (1978) nur bei 10 Patienten (10,6%) und ließen sich bevorzugt dem Grad 2 nach CTC zuordnen. Ein Grad 4 trat in keinem der Fälle auf. Dass es mit 38% bei Haim et al. (1994) sehr viel häufiger zu motorischen Ausfällen kam, bestätigt die Dosisabhängigkeit der Schädigung des peripheren Nervensystems. Dass mehr als jeder dritte Patient Zeichen einer Störung des autonomen Nervensystems entwickelt [Quasthoff et al. 2002], zeigte sich so in unserem Kollektiv nicht. Die im Vergleich niedrige Rate mit 12% ist möglicherweise durch eine unzureichende Erfassung bedingt.

4.3 Dosis-Wirkungsbeziehung

Bekannt ist, dass sowohl die Höhe der Einzeldosis als auch die kumulative Dosis das Auftreten einer vincristininduzierten Neuropathie beeinflussen. Durch die Begrenzung der Höhe der Einzeldosierung (in der Regel auf 2mg) ist für die Neurotoxizität hauptsächlich die kumulative Dosis von Vincristin entscheidend. Danach muss bei Überschreiten einer Gesamtdosis von 0,05-0,06mg/kg (entspricht bei einem 70kg

schweren Patienten 3,5-4,2mg) mit polyneuropathischen Symptomen gerechnet werden. Carbone et al. (1963) stellten Parästhesien ab einer kumulativen Dosis von 0,03-0,05mg/kg fest. Sandler et al. (1969), Caccia et al. (1977) und Quasthoff et al. (2002) beschreiben PNP-Symptome bei einer kumulativen Dosis von 4mg und Mamoli et al. (1980) bei 3,6-8mg. Schwerere neurotoxische Effekte treten nach einer kumulativen Dosis von 15-20mg auf [Beinert et al. 2000].

In unserer Untersuchung lag die kumulative Dosis zum Zeitpunkt des Auftretens der ersten Polyneuropathiezeichen bei 3,4mg. Bei einem Körpergewichtsmittelwert von 73kg entspricht dies den bisherigen Erfahrungen (Tab. 13).

Dass mit einer ansteigenden kumulativen Dosis die Schwere der neurologischen Ausfälle [Pribilla et al. 1977] zunimmt, sahen wir in unserem Kollektiv bestätigt.

4.4 Pharmakologische Interaktionen

Durch die Einnahme potenziell neurotoxischer Medikamente auf Grund lymphomunabhängiger Erkrankungen konnte keine Zunahme der neurologischen Störungen festgestellt werden, womit die Resultate der vorliegenden Untersuchung mit denen von Watkins et al. (1978) übereinstimmen.

Die Befunde decken sich nicht mit denen anderer Autoren, die eine Verstärkung der vincristinbedingten Neurotoxizität durch die gleichzeitige Gabe von Allopurinol und mit Nifedipin angeben [Schmidt et al. 1998, Sathiapalan et al. 2001]. Eine Verstärkung der Neurotoxizität wird auch durch die gleichzeitige Gabe von Aminoglykosiden, Amphotericin B, Isoniazid, Vancomycin [Schmidt et al. 1998] sowie Metronidazol bei [Kath et al. 1999a] beschrieben, die aber in unserem Patientenkollektiv nicht appliziert wurden.

Möglicherweise wird die Neurotoxizität von Vincristin nur durch bestimmte Medikamente verstärkt, die selbst ein hohes Neurotoxizitätspotenzial besitzen. Wegen der Vielzahl der Medikamente, die die häufig polymorbiden Patienten einnehmen, sollte dieser Aspekt in weiteren Studien systematisch untersucht werden.

In der täglichen Praxis der zytostatischen Therapie ist die genaue Dokumentation jeglicher Begleitmedikation, in Hinblick auf die mögliche Potenzierung von Zytostatikanebenwirkungen wichtig.

4.4.1 Leber- /Nierenfunktionsstörung

Das pharmakologische Korrelat für die Dosisintensität ist die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) im Plasma [Scheulen et al. 2003]. Einfluss haben darauf unter anderem Funktionseinschränkungen der Leber und Niere. Dass Patienten mit gestörter Leberfunktion besonders empfindlich für die neurotoxischen Effekte von Vincristin sind, wurde in der Literatur mehrmals beschrieben [Sandler et al. 1969, Van den Berg et al. 1982, Kath et al. 1999b].

Durch die Brunnerrangvarianzanalyse ließ sich in der Studie bestätigen, dass Patienten mit pathologischen Leberwerten tendenziell öfter eine neurologische Störung unter Vincristin entwickeln.

Vincristin wird vorwiegend hepatisch eliminiert, daher existieren entsprechende Dosierungsempfehlungen bei Vorliegen einer Leberinsuffizienz [Koren et al. 1992]. Eine solche Dosisanpassung erfolgte in der vorliegenden Studie nicht. Wichtig ist, dass vor jeder Vincristingabe die Transaminasen und das Bilirubin überprüft werden, um Gegebenfalls die Vincristindosis zu reduzieren.

Nur minimale Mengen von Vincristin werden durch den Urin ausgeschieden. Für das Auftreten einer Neuropathie soll dabei weniger der Absolutwert der Retentionswerte für Kreatinin und Harnstoff von Bedeutung sein, als vielmehr der zeitliche Faktor, in dem sich die Störungen der Nierenfunktion vollziehen [Nielsen et al. 1972, Ossenkop et al. 1974, Babb et al. 1975].

4.5 Alter

Tendenziell ließen sich Therapieinduzierte neurologische Störungen bei den unter 40jährigen und über 70jährigen am häufigsten feststellen.

Im multivariaten Verfahren der logistischen Regression wird bestätigt, dass das Alter der Patienten einen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung einer Neurotoxizität hat. Die Verlaufsanalyse zeigt, dass die Altersgruppe der 21-39jährigen und der >70jährigen ein höheres Risiko für das Auftreten einer neurologische Störung haben als die der 40-59jährigen.

Auf eine mit zunehmenden Alter eintretende Herabsetzung der Muskeleigenreflexe, insbesondere an der unteren Extremität sowie eine Minderung des Vibrationsempfindens wurde immer wieder hingewiesen [Gibbels et al. 1971, Mayne 1965]. In einer Untersuchung an Stoffwechselgesunden konnte mit steigendem Alter eine fast lineare Abnahme dieser Empfindungsqualität nachgewiesen werden

[Gregersen 1967]. Die in der Altersgruppe der >70jährigen häufiger auftretenden Neuropathien im Rahmen der Therapie können dadurch nur zum Teil erklärt werden, da erst eine Verschlechterung der Auslösbarkeit des ASR, eine Minderung des Vibrationsempfindens oder neu auftretende Parästhesien als pathologisch gewertet wurden.

Das Alter des Patienten hat einen Einfluss auf die Pharmakologie, diese ist jedoch nicht uniform und vorhersagbar verändert. Organdysfunktionen treten zwar bei älteren Menschen häufiger auf, sie bestehen aber nicht notwendigerweise. Die erhöhte Gefährdung durch Medikamentennebenwirkungen ist daher weniger dem Alter an sich, als der häufigeren Komorbidität und den entsprechenden Begleittherapien zuzuschreiben [Heinemann et al. 2000]. Konklusive Literaturdaten, die eine altersabhängig gesteigerte periphere Neurotoxizität von Zytostatika belegen, fehlen gegenwärtig [Heinemann et al. 2000].

Das mittlere Alter der Patienten mit Neuropathie war bei Watkins et al. (1978) geringfügig aber nicht signifikant niedriger als das der Patienten ohne PNP. Bei Rodriguez et al. (1999) war die Toxizität der Chemotherapie CAPVE (Cyclophosphamid/ Adriamycin/ Prednison/ Vincristin/ Etoposid) im Vergleich zwischen einer Gruppe <60 Jahre und einer Gruppe >60 Jahre an einem hoch malignen NHL erkrankter Patienten ähnlich. Bei Doorduijn et al. (1999) lag bei einer CHOP-Chemotherapie bei älteren Patienten (mittleres Alter 73 Jahre) die Neurotoxizität bei 10%. Grad 3-4 (WHO) trat nur in 2% der Fälle auf. Eine Dosisreduktion unter 90% der Volldosis Vincristin wurde nur in 11% des gesamten Kollektivs vorgenommen.

Für die ermittelte Häufigkeit einer neurologischen Störung bei den sehr jungen Patienten (21-39jährigen) in der vorliegenden Untersuchung gibt es keine Erklärung. Möglich wird dies durch die geringe Fallzahl bedingt, daher sollte dieser überraschende Befund in einem größeren Kollektiv überprüft werden.

4.6 Ernährungsstatus/ BMI

Die Auswertung in Bezug auf das Vorkommen therapiebedingter neurologischer Störungen zeigt, dass zumindest bei erwachsenen Patienten der Ernährungszustand (Gewicht), keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten einer Neurotoxizität hat.

4.7 Zytostatikainduzierte Neurotoxizität und Komorbiditäten

Im Hinblick auf therapiepflichtige internistische Begleiterkrankungen konnte in der vorliegenden Arbeit keine signifikante Wechselwirkung nachgewiesen werden.

4.7.1 Diabetes mellitus

Patienten mit Diabetes mellitus hatten in unserer Untersuchung tendenziell häufiger eine neurologische Störung im Rahmen der Chemotherapie. In der Verlaufsanalyse und logistischen Regression ließ sich jedoch keine höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer vincristininduzierten Neurotoxizität zum Merkmalsfaktor Diabetes mellitus feststellen. Dass eine vorbestehende diabetische Polyneuropathie durch Vincristin nicht unverhältnismäßig verstärkt wird [Cerny et al. 1989] würde der gefundenen Tendenz in der vorliegenden Studie entsprechen. Demgegenüber geht Verstappen et al. (2003) von einer Verstärkung vorbestehender neurologischer Symptome infolge Diabetes mellitus durch neurotoxische Zytostatika aus.

Bei Casey et al. (1973) entwickelten Patienten mit einer vorbestehenden diabetischen Neuropathie nicht häufiger eine zusätzliche neurologische Störung unter Vincristin. Als kritisch, ist das Patientenkollektiv bei Casey von 13 zu betrachten.

Weitere Ergebnisse bezüglich des Vorhandenseins von Diabetes mellitus bei Lymphompatienten und des Auftretens einer PNP unter Vincristin waren in der Literatur nicht zu finden. Wegen der uneinheitlichen Datenlage sollte dieser Punkt zukünftig in grösseren Studienkollektiven genauer untersucht zu werden.

4.7.2 Nikotin- und Alkoholkonsum

Eine Beziehung zwischen Nikotin- und Alkoholkonsum und dem Auftreten einer vincristininduzierten Neurotoxizität konnte nicht festgestellt werden. Hinsichtlich eines möglichen Zusammenhangs zwischen einem erhöhten Alkoholkonsum und einer vincristininduzierten PNP kann keine definitive Aussage gemacht werden, da unsere Patienten keinen erhöhten sondern lediglich einen moderaten Alkoholkonsum aufwiesen. In der Literatur gibt es zu dieser Fragestellung bisher keine entsprechenden Untersuchungen.

Die neurotoxischen Effekte der im Tabakrauch enthaltenen Substanzen sind noch weitestgehend unbekannt. Eine additive neurotoxische Wirkung fand sich in unserer Arbeit nicht.

4.8 Umstellung von Vincristin auf Vinblastin

Im Vergleich zu Vincristin ruft Vinblastin seltener eine Neurotoxizität hervor [Kath et al. 1999c].

Durch die Umstellung von Vincristin auf Vinblastin verschlechterte sich das Vibrationsempfinden im weiteren Verlauf bei keinem der 9 Patienten. Bei 2 Patienten kam es zu einer Besserung im Bereich der oberen Extremität und bei 1 Patienten im Bereich der unteren Extremität.

Heim et al. (1987) verglich in einer Untersuchung eine Vincristin- mit einer Vindesin-Kombinations-Chemotherapie. Das halbsynthetische Vinblastinderivat hat wie Vinblastin eine geringere neurotoxische Nebenwirkung als Vincristin. Die Ergebnisse entsprechen den in der eigenen Studie ermittelten. Nach Entwicklung einer Neurotoxizität vom Grad 1 und 2 nach WHO-Kriterien unter COP-Chemotherapie wurde bei 6 Patienten anschließend auf die CEP-Therapie umgesetzt. Bei allen diesen Patienten war eine Fortführung der CEP-Therapie ohne eine weitere Zunahme der Neurotoxizität möglich. Bei 5 der 6 Patienten kam es sogar zur einer Rückbildung der Polyneuropathien.

Unsere Ergebnisse lassen also vermuten, dass eine solche Umstellung zumindest den Zweck erfüllen kann, die Neurotoxizität nicht weiter zu verschlimmern. Ob für die Patienten die Fortführung der Chemotherapie mit einem anderen Vincaalkaloid im Fall einer intolerablen Neurotoxizität einen therapeutischen Vorteil bringt, ist unklar und sollte deshalb zukünftig genauer untersucht werden. Zu beachten wären dann die möglicherweise damit erkaufen anderen Toxizitäten des betreffenden Vincaalkaloids.

4.9 Amifostin

Eine relevante Reduktion der Knochenmark-, Nervensystem-, Nieren- und Ototoxizität wurde von Amifostin in Kombination mit Vinblastin beschrieben [Cerny 1999]. Eine neuroprotektive Wirkung ließ sich in unserer Studie nicht feststellen. Bisher gibt es auch keine Studien, die eine Reduktion der vincristininduzierten Neurotoxizität nachgewiesen hätten.

5 Zusammenfassung

In einer retrospektiven Studie an 94 NHL Patienten wurde untersucht, ob sich statistisch zu sichernde Beziehungen zwischen dem Auftreten einer vincristininduzierten Neuropathie und verschiedenen Merkmalen des Patientenkollektivs feststellen lassen.

Dabei zeigte sich ein signifikant erhöhtes Risiko eine neurologische Störung zu entwickeln für die Altersgruppe der 21-39jährigen und der >70jährigen. Tendenziell war dies auch für die Merkmalsfaktoren Diabetes mellitus und eingeschränkte Leberfunktion zu belegen.

Bemerkenswert ist, dass die 21-39jährigen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Vincristin PNP zu haben scheinen. Dieser Befund bedarf allerdings der Bestätigung in einem größeren Patientenkollektiv.

In der Altersgruppe der >70jährigen kam es häufiger zu einer Therapiemodifikation (Umstellung auf Vinblastin, Reduzierung der Vincristindosis) welche Ausdruck der vermehrt auftretenden neurologischen Störungen sein dürfte. Besonders wichtig erscheint bei „älteren“ Patienten das frühzeitige Erfassen vincristinbedingter neurologischer Störungen zur Vermeidung irreversibler Schädigungen, da Kompensationsmöglichkeiten vermindert sein können. Heinemann et al. (2000) empfiehlt zur Prävention einer neurotoxischen Nebenwirkung eine Vincristineinzeldosis $\leq 2\text{mg}$ pro Zyklus und ein Intervall >14 Tage.

Eine Beeinflussung der Ausprägung der Neurotoxizität bei gleichzeitiger Einnahme anderer potenziell neurotoxischer Pharmaka fand sich in unserer Untersuchung nicht. Dabei sind allerdings die dafür relativ kleine Patientengruppe und die nur allenfalls gering neurotoxische Begleitmedikation bei unseren Patienten zu beachten.

Haupteliminationsweg von Vincristin ist die Leber. Um einer Akkumulation von Vincristin und damit auch einer Zunahme der neurotoxischen Effekte bei gestörter Leberfunktion vorzubeugen, gibt es Empfehlungen für eine Dosisanpassung.

Durch die Umstellung von Vincristin auf Vinblastin kann eine weitere Verschlimmerung der neurologischen Störungen vermieden werden. Allerdings muss durch weitere Studien geklärt werden, ob die Therapieergebnisse durch eine solche Umstellung kompromittiert werden.

In den eigenen Untersuchungen fanden sich keine Hinweise für einen neuroprotektiven Effekt von Amifostin hinsichtlich einer vincristininduzierten PNP. Ob andere neuroprotektive Substanzen wie beispielsweise Org 2766 eine klinische Bedeutung erlangen werden, muss sich zukünftig zeigen.

Die Diagnose einer PNP wird in der täglichen Routinediagnostik primär mit klinischen Mitteln erhoben. Die retrospektiv angelegte Studie basierte daher auf der erhobenen Anamnese und dem typischen klinischen Befund. Ob elektrophysiologische Untersuchungen die gefundenen Vincristin-PNP beeinflussenden Merkmalsfaktoren weiter verifizieren können, sollte in nachfolgenden Studien geklärt werden. Der Stellenwert einer elektrophysiologischen Diagnostik bei einer Chemotherapie-induzierten PNP ist zur Zeit noch nicht vollständig geklärt, da sich im Anfangsstadium noch neurographische und myographische Normalbefunde zeigen können [Quasthoff 2002].

Nicht Gegenstand der vorliegenden Arbeit war die erst kürzlich in einer Studie beschriebene weitere Verschlechterung nach Therapieende der durch Vincristin induzierten Polyneuropathie, besonders bei Hochdosisregimen [Verstappen et al. 2005]. Zusammengefasst ist die Neurotoxizität durch das Zytostatikum Vincristin eine häufige Nebenwirkung. Nach den Befunden der vorliegenden Arbeit sind besonders jüngere Patienten und alte Patienten gefährdet. Schon bekannt war, dass auch Patienten mit einer Einschränkung der Leberfunktion zu der Hochrisikogruppe gehören. Bei frühzeitiger Erkennung kann durch entsprechende Massnahmen bei fast allen Patienten eine höhergradige Toxizität vermieden werden. Deshalb sollten bei allen Patienten, neben der Anamnese, die in der vorliegenden Untersuchung beschriebenen klinischen Untersuchungen vor jedem neuen Therapiezyklus erfolgen.