

Polyneuropathie unter FOLFOX-Therapie bei kolorektalem Karzinom

Lernziele

1. Prävention von Oxaliplatin-induzierten Polyneuropathien
2. Behandlung einer medikamenteninduzierten Polyneuropathie

► Beschreibung der Arbeitsumgebung:

Die Apotheke der Klinikum Fulda gAG versorgt die Stationen und Abteilungen im eigenen Haus (934 Betten), sowie die Rhönklinik in Gersfeld (112 Reha- und 24 stationäre Betten) mit den benötigten Arzneimitteln und allen entsprechenden Informationen. In der Zentralen Zytostatika-Herstellung werden applikationsfertige Chemotherapien sowohl für ambulante als auch stationäre Patienten zubereitet. Die Apotheke ist über das Erstellen von standardisierten Chemotherapie-Anforderungen, die Begleitung von klinischen Studien und Schulungen vielfältig in die onkologische Arbeit der Klinik und der Ambulanzen eingebunden. Die Arbeitsabläufe in der Apotheke sind durch ein Qualitätsmanagementsystem nach DIN EN ISO 9001 zertifiziert.

► Bewertung

Die neuroprotektive Supportivtherapie dient dazu, die Intensität der akuten Oxaliplatin-induzierten Symptome (Paraesthesie, Dysaesthesie) zu verhindern und eine kumulative chronische Neuropathie hinauszuzögern. So können Dosismodifikationen und Therapieabbrüche, die ihre Ursache in der Neurotoxizität von Oxaliplatin haben, verhindert werden.

Allerdings konnte im vorliegenden Fall am Ende der Therapie eine Neuropathie 3. Grades, trotz der neuroprotektiven Infusion mit Calcium und Magnesium, nicht verhindert werden. Die Behandlung mit Pregabalin konnte jedoch die Sensibilitätsstörung an Händen und Füßen sowie die Schlafstörung bei Herrn O.W. deutlich verbessern.

► Literatur

- Berger DP, Engelhardt R, Mertelsmann R: Das Rote Buch, 4. Aufl. 2010, Ecomed Verlagsgesellschaft
- Durand JP, et al: Protection against oxaliplatin acute neurosensory toxicity by venlafaxine, *Anticancer Drugs* 2003; 14(6): 423-425
- Fachinformation Eloxatin®, Stand Dezember 2009
- Fachinformation Lyrica®, Stand August 2010

- Gamelin L, et al: Oxaliplatin-Related Neurotoxicity: Interest of Calcium-Magnesium Infusion and No Impact on Its Efficacy, *J Clin Oncol* 2008; 26(7): 1188-9
- Gamelin L, et al: Prevention of oxaliplatin-related neurotoxicity by calcium and magnesium infusions: a retrospective study of 161 patients receiving oxaliplatin combined with 5-fluorouracil and leucovorin for advanced colorectal cancer, *Clinical Cancer Research* 2004; 10: 4055-4061
- Hochster H, et al: Use of calcium and magnesium salts to reduce oxaliplatin-related neurotoxicity, *J Clin Oncol* 2007; 25: 4028a-4029a
- Ishibashi K, et al: Effect of calcium and magnesium on neurotoxicity and blood platinum concentrations in patients receiving mFOLFLOX6 therapy – a prospective randomized study, *Int J of Clin Oncol* 2010; 15 (1): 82-87
- Kowalski T, et al: Schmerzhaftes Hyperexzitabilitäts-syndrom unter Oxaliplatin-haltiger Chemotherapie. *Schmerz* 2008; 22: 16-23
- Leitlinien der DGN (Deutschen Gesellschaft für Neurologie) 2008: Diagnostik bei Polyneuropathien und Therapie neuropathischer Schmerzen
- Lipp HP: Akute Neuropathien in Verbindung mit dem Zytostatikum Oxaliplatin, *Krankenhauspharmazie* 2005; 26: 153-159
- Schmoll HJ, Höffken K, Possinger K: Kompendium Internistischer Onkologie, 4. Aufl. 2006, Springer Verlag Berlin Heidelberg

► Autorin

*Dr. rer. nt. Monika Mannel
Klinikum Fulda gAG
Apotheke und Patienten-Beratungs-Zentrum
Pacelliallee 4
36043 Fulda*

Eingereicht: 31. 3. 2012

Polyneuropathie unter FOLFOX-Therapie bei kolorektalem Karzinom

Subjektive Daten	<p>Herr O.W., 77 Jahre, bislang alleine und selbstversorgend lebend, stellte sich am 10.02.2011 wegen ausgeprägter Kribbelparästhesien der Hände und Füße, Schmerzen der Gelenke sowie allgemeiner Schwäche in der Klinik für Neurologie vor. Die Beschwerden seien im Verlaufe der letzten Chemotherapie am 16.12.10 (FOLFOX4 de Gramont, Zyklus 12) aufgetreten. Durch die Beschwerden könne er nachts nicht mehr richtig schlafen, auch schränke ihn die Symptomatik im Alltag ein, da er z.B. seine Schuhe nicht mehr selbst binden könne.</p>																																			
Objektive Daten	<p>Herr O.W., 77-jähriger Patient in gutem Allgemein- aber reduziertem Ernährungszustand, 70 kg, 182 cm, KOF 1,9 m², BMI 21,1 kg/m²</p> <p>Vorerkrankungen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sigmacarcinom UICC Stadium IIIB pT3 pN1, Erstdiagnose 04/10 2. Zustand nach Sigmaresektion 04/10, Lymphadenektomie und End-zu-End-Descendorektostomie 3. Arterielle Hypertonie <p>Allergien/Unverträglichkeiten: keine</p> <p>Vormedikation: Enalapril 5 mg/d p.o. 1-0-0</p> <p>Medikation während des stationären Aufenthaltes: Pregabalin 50 mg p.o.: 1-0-1 für 1 Tag, dann 100 mg p.o. 1-0-1 für 3 Tage, ab 18.02. Pregabalin 100 mg p.o. 2-0-2 Enalapril 5 mg p.o.: 1-0-0</p> <p>Entlassmedikation: Pregabalin 100 mg 2-0-2, Enalapril 5 mg 1-0-0</p> <p>Chemotherapie</p> <p>FOLFOX 4 de Gramont q15</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Tag</th> <th>Substanz</th> <th>Dosierung</th> <th>Trägerlösung</th> <th>Infusionsdauer</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>Oxaliplatin</td> <td>85 mg/m²</td> <td>250 ml G 5%</td> <td>2 h</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>Calciumfolinat</td> <td>200 mg abs.</td> <td>--</td> <td>15 min</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>5-Fluorouracil</td> <td>2600 mg/m²</td> <td>NaCl 0,9%</td> <td>46 h Pumpe</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>Antiemese II</td> <td colspan="3">Dexamethason (Fortecortin®) 8 mg i.v. + Ondansetron (Zofran®) 8 mg i.v.</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>Neuroprotektion</td> <td colspan="3">500 ml G 5% mit 2 g Magnesiumsulfat und 2 g Calciumgluconat, je 250 ml 30 min vor und nach der Oxaliplatingabe i.v.</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>Infusionsprogramm</td> <td colspan="3">500 ml NaCl 0,9%, 500 ml G5% vor Oxaliplatin</td> </tr> </tbody> </table>	Tag	Substanz	Dosierung	Trägerlösung	Infusionsdauer	1	Oxaliplatin	85 mg/m ²	250 ml G 5%	2 h	1	Calciumfolinat	200 mg abs.	--	15 min	1	5-Fluorouracil	2600 mg/m ²	NaCl 0,9%	46 h Pumpe	1	Antiemese II	Dexamethason (Fortecortin®) 8 mg i.v. + Ondansetron (Zofran®) 8 mg i.v.			1	Neuroprotektion	500 ml G 5% mit 2 g Magnesiumsulfat und 2 g Calciumgluconat, je 250 ml 30 min vor und nach der Oxaliplatingabe i.v.			1	Infusionsprogramm	500 ml NaCl 0,9%, 500 ml G5% vor Oxaliplatin		
Tag	Substanz	Dosierung	Trägerlösung	Infusionsdauer																																
1	Oxaliplatin	85 mg/m ²	250 ml G 5%	2 h																																
1	Calciumfolinat	200 mg abs.	--	15 min																																
1	5-Fluorouracil	2600 mg/m ²	NaCl 0,9%	46 h Pumpe																																
1	Antiemese II	Dexamethason (Fortecortin®) 8 mg i.v. + Ondansetron (Zofran®) 8 mg i.v.																																		
1	Neuroprotektion	500 ml G 5% mit 2 g Magnesiumsulfat und 2 g Calciumgluconat, je 250 ml 30 min vor und nach der Oxaliplatingabe i.v.																																		
1	Infusionsprogramm	500 ml NaCl 0,9%, 500 ml G5% vor Oxaliplatin																																		

Polyneuropathie unter FOLFOX-Therapie bei kolorektalem Karzinom

Der Patient erhielt als postoperative adjuvante Chemotherapie insgesamt 12 Zyklen FOLFOX 4 de Gramont q15. Zehn Zyklen wurden ohne Dosismodifikation appliziert. Nach dem zehnten Zyklus wurde der Patient wegen eines fieberhaften Infektes bei unklarem Infektfokus bei Panzytopenie nach Chemotherapie stationär aufgenommen (21.11. – 25.11.2010). Die letzten beiden Chemotherapiegaben wurden aufgrund der aufgetretenen Akuttoxizität in reduzierter Konzentration (75%) appliziert.

Klinisch-neurologischer Untersuchungsbefund:

Reflexe: Muskeleigene Reflexe an den oberen Extremitäten seitengleich schwach auslösbar, Patellasehnenreflex und Achillessehnenreflex nicht auslösbar.

Koordination: Stand und Gang ataktisch, monopedisches Stehen links nicht möglich, Bradydiadochokinese, schwere Lagesinnstörung.

Sensibilität: auf Berührung, Schmerz- und Kältereiz unauffällig, Ausfall des Vibrationsempfindens (Pallästhesie 0/8)

Elektrophysiologische Messung:

Es zeigte sich eine sensomotorische Polyneuropathie.

Einordnung der Chemotherapie induzierten Neuropathie nach NCI CTCAE v3.0:

Grad 3: Sensorische Veränderungen oder Parästhesien mit Einschränkungen im täglichen Leben.

EKG:

QTc-Zeit-Verlängerung auf 480 ms

Blutdruck während des stationären Aufenthaltes:

durchschnittlich 135/85 mmHg

Polyneuropathie unter FOLFOX-Therapie bei kolorektalem Karzinom

Laborwerte:	Ref.Be- reich	11.02.11	15.02.11	24.02.11
Kreatinin (mg/dl)	< 1.2	0.9	0.8	1.0
Kreatininclearance (ml/min) (nach Cockcroft-Gault)	90 - 160	68	77	61
Harnstoff (mg/dl)	17-43	31	40	44
Natrium (mmol/l)	130-150	141	140	138
Kalium (mmol/l)	3.5-4.8	4.3	4.0	4.1
Calcium (mmol/l)	2.1-2.8	2.2	2.4	2.2
GPT (ALT) (U/l)	< 50	29	33	38
GOT (AST) (U/l)	< 50	52 *	47	40
y-GT (U/l)	< 66	88 *	110 *	106 *
PTT (sek.)	24-35	35	33	35
Quick (%)	> 70	81	82	75
INR	< 1.3	1.1	1.1	1.2
Leukozyten (Tsd/ μ l)	4.0-10.0	3.4 *	3.8 *	4.6
Erythrozyten (/pl)	4.4-5.9	3.4 *	3.5 *	3.2 *
Hämoglobin (g/dl)	13.0- 18.0	12.2*	12.3 *	11.4*
Hämatokrit (%)	40-52	35 *	36 *	33 *
MCV (fl)	80-94	103 *	103 *	102*
MCH (pg)	26-34	36 *	36 *	35
Thrombozyten (Tsd/ μ l)	150-450	80 *	94 *	116 *
Hämoglobin A1c (% des Hb)	< 6.0	4.4	--	--
CEA (pmol/l)	0.00- 25.00	11.80	--	--
Vitamin B12 (pmol/l)	118.00- 716.00	4355.0 *	--	--
Folsäure (nmol/l)	3.40- 36.00	58.4 *	--	--
Vitamin B1 (ug/l)	20-70	52	--	--
Vitamin B6 (ug/l)	5-30	18	--	--
Borrelien-IgM	<1.3	<1.0	--	--
Borrelien-IgG	<1.3	<1.0	--	--
TPHA (Titer)	<1:80	<1:80	--	--

Polyneuropathie unter FOLFOX-Therapie bei kolorektalem Karzinom

Analyse und Plan

1. Prävention von Oxaliplatin-induzierten Polyneuropathien

Eine wichtige und dosislimitierende unerwünschte Arzneimittelwirkung von Oxaliplatin ist die sensorische Neuropathie, welche in zwei verschiedenen Formen auftritt: einer akuten kälteinduzierten Neuropathie, die sich innerhalb weniger Stunden oder Tage nach Gabe von Oxaliplatin bemerkbar macht, und einer chronischen Neuropathie, die bereits nach Gesamtdosen von $> 540 \text{ mg/m}^2$ auftreten kann. Beide Formen der Toxizität sind prinzipiell reversibel, manchmal aber erst nach vielen Monaten und auch nicht immer vollständig.

Der Patient O.W. hatte die adjuvante Chemotherapie mit insgesamt 12 Zyklen FOLFOX 4 de Gramont q15 und somit eine Gesamtdosis von $977,5 \text{ mg/m}^2$ Oxaliplatin bis einschließlich dem 16.12.2010 erhalten. Die Zyklen wurden ohne Verzögerung verabreicht. Nach dem zehnten Zyklus wurde der Patient wegen akuter Hämatoxizität mit Infekt fünf Tage stationär aufgenommen und die letzten beiden Chemotherapien daher dosisreduziert (75%) appliziert. Erst im Verlauf des letzten Zyklus gab der Patient an, unter einschränkenden Parästhesien zu leiden.

Mehr als 85% aller mit Oxaliplatin behandelten Patienten entwickeln eine Neuropathie unterschiedlicher Schweregrade. Da in mehreren Studien eine Reduktion der Oxaliplatin induzierten Neuropathie durch die parenterale Gabe von Calcium und Magnesium belegt worden war, wurde im Klinikum Fulda ca. 1 ½ Jahre zuvor die parenterale Gabe von 1000 mg Magnesiumsulfat und 1000 mg Calciumgluconat vor und nach der Oxaliplatin-Applikation zur Neuroprotektion eingeführt.

Die anfängliche Befürchtung einer möglichen Beeinträchtigung der anti-neoplastischen Wirksamkeit der Therapie (Abbruch der CONCEPT-Studie), wurde inzwischen durch Gamelin et. al. (2008) und Ishibashi et al. (2010) widersprochen.

Nichtmedikamentöse supportive Strategien, mit denen sich die Oxaliplatin-induzierte, akute sensorische Neuropathie in ihrem Ausmaß vermindern oder teilweise ganz verhindern lässt, werden diskutiert: Verlängerung der Infusionsdauer von 2 Stunden auf 6 Stunden, Vermeidung von Kälteexposition und/oder eine geringere Oxaliplatin-Einzeldosis.

Als weitere medikamentöse Supportivmaßnahmen werden auf das Zentralnervensystem wirkende Pharmaka wie

- Gabapentin (z.B. 2- bis 3-mal 100 mg/Tag p.o.)
- Carbamazepin (beginnend 1 Woche vor der Oxaliplatingabe mit 100 mg/Tag) und
- der Noradrenalin-Serotonin-Wiederaufnahmehemmer Venlafaxin (50 mg p.o. kurz vor der Infusion, gefolgt von 2-mal 37,5 mg/Tag über 7 Tage)

als Erfolg versprechende Supportivmaßnahmen diskutiert.

Polyneuropathie unter FOLFOX-Therapie bei kolorektalem Karzinom

2. Behandlung einer medikamenteninduzierten (Oxaliplatin) Polyneuropathie

Die aktuelle Aufnahme des Patienten O.W. erfolgte auf Grund ausgeprägter Kribbelparästhesien der Hände und Füße nach 12 Zyklen Chemotherapie mit FOLFOX4-Schema. Nach Ausschluss anderer Ursachen, wie Vitamin B12-/Folsäure-Mangel, Diabetes mellitus, Alkoholkonsum oder Infektion (Lyme-Borreliose, Lues), wurde eine Oxaliplatin-induzierte Polyneuropathie diagnostiziert. Die PNP wurde in elektrophysiologischen Messungen bestätigt.

Die Behandlung von peripheren und zentralen neuropathischen Schmerzen im Erwachsenenalter kann als First-Line Therapie mit dem Antiepileptikum Pregabalin (Lyrica®) erfolgen. Pregabalin zeichnet sich zusätzlich durch seine schlafverbessernden Eigenschaften aus.

Da bei Herrn O.W. keine Nierenfunktionseinschränkung (GFR > 60 ml/min) vorliegt, kann die Behandlung mit 100 mg Pregabalin, verabreicht in zwei Einzeldosen, begonnen werden. Eine Anfangsdosierung bis 150 mg/Tag, verteilt auf 2 Einzeldosen, wäre möglich gewesen. Abhängig vom Ansprechen und der individuellen Verträglichkeit, kann die Dosis nach 3 bis 7 Tagen auf 300 mg täglich erhöht werden. Da der Patient die Medikation gut vertragen hat, und er weiterhin über Parästhesien klagte, wurde die Dosis nach 4 Tagen auf Pregabalin 200 mg täglich (14.02.) und ab dem 18.02. auf 400 mg täglich erhöht. Je nach Beschwerden kann die Dosis auf bis zu 600 mg täglich gesteigert werden.

In dem initialen EKG (vor Therapiebeginn mit Pregabalin) fiel eine QTc-Zeit-Verlängerung auf. Da in der Fachinformation eine QTc-Zeit-Verlängerung unter Pregabalin beschrieben ist, ist im Verlauf der Behandlung eine EKG-Kontrolle mit Bestimmung der QTc-Zeit erforderlich. In der ersten Nachuntersuchung war die QTc-Zeit normal, so dass die Therapie mit Pregabalin fortgeführt werden konnte.

Die Hypertonie ist mit Enalapril 5 mg täglich gut eingestellt. Der Blutdruck lag während des stationären Aufenthaltes im Normbereich.

Das Blutbild zeigte eine Leuko- und Thrombopenie. Deshalb erhielt der Patient während des stationären Aufenthaltes keine Thromboseprophylaxe.