

Polyneuropatie (CIPN)

Chemotherapieinduzierte Polyneuropathie – zu Grunde liegende Mechanismen

Chemotherapie und moderne Krebsmedikamente können zum Teil eine Schädigung der Nerven bewirken, genannt „**Chemotherapie-induzierte Polyneuropathie**“ (**CIPN**). Je nach Therapie sind Studien zu Folge bereits nach einem Monat Therapie bis zu 60% der Patienten betroffen (Seretny et al. 2014). Sogar bis zu 6 Monate nach abgeschlossener Therapie gaben 30% der Patienten, die eine potentiell neurotoxische, also nervenschädigende Therapie erhalten haben an eine CIPN entwickelt zu haben (Duregon et al. 2018; Fehrenbacher 2015; Stubblefield et al. 2009). Zytostatika die am häufigsten eine CIPN hervorrufen, sind u.a. Platinderivate (z.B. Oxaliplatin, Carboplatin, Cisplatin), Vinca-Alkaloide (z.B. Vincristin), Taxane (z.B. Docetaxel, Paclitaxel), **Proteasominhibitoren (z.B. Bortezomib, Carfilzomib) oder auch immunmodulatorische Arzneimittel (z.B. Thalidomid, Revlimid)** (Hu et al. 2019). Trotz zahlreicher Studien zum Thema ist der genaue Schädigungsmechanismus noch nicht gänzlich verstanden, aber es ist davon auszugehen, dass unterschiedliche Mechanismen je nach Medikament zum Tragen kommen (z. B. Beeinträchtigung intraepidermaler Nervenfasern, oxidativer Stress, anormale spontane Entladung/Ionenkanalaktivierungen, entzündungsfördernde Botenstoffe oder auch die Aktivierung des so genannten Neuro-Immunsystems (Koskinen et al. 2011; Butturini et al. 2013; Zhang und Dougherty 2014; Sisignano et al. 2014; Makker et al. 2017).

So vielfältig wie die diskutierten Schädigungsmechanismen, sind die Beschwerden mit denen Patienten bei einer CIPN allein oder in Kombination konfrontiert sein können.

Am häufigsten sind die sogenannten **sensiblen Neuropathien**, die sich durch **Empfindungsstörungen** äußern (z.B. **abgeschwächtes Empfinden** = Hypästhesie; **Kribbeln/Ameisenlaufen** = Parästhesie; **schmerzhaftes Überempfinden von Reizen** = Hyperästhesie).

Manche Patienten beschreiben auch ein **verändertes Vibrationsempfinden, eine Störung des Lagesinns oder eine veränderte Tiefensensibilität.**

Bei Mitbeteiligung des **motorischen Nervensystems** kann es zu **Paresen** (Teilausfällen von Muskeln), **Krämpfen** oder auch zu einer **Verschlechterung von Koordination, Gleichgewicht und Muskelkraft** mit z.B. **Gangunsicherheit** und **abgeschwächten Muskeleigenreflexen** kommen

(Duregon et al. 2018; Schuler und Heller 2017).

Dies bedeutet für betroffene Patienten eine erhebliche Einschränkung der Lebensqualität und führt darüber hinaus nicht selten zu Behandlungsverzögerungen, einer Dosisreduktion und letztlich sogar zu einem toxisitätsbedingten Abbruch Therapie.

Trotz zahlreicher Studien erhalten z.B. Acetylcystein, Org 2766, alpha-Liponsäure, Amifostin, Calcium-/Magnesiuminfusionen vor Oxaliplatin, Carbamazepin, DDTC, Glutathion, Vit. E mit jeweils „soll nicht“ bzw. „sollte nicht“ – Empfehlungen in den aktuellen Leitlinien und werden damit nicht für die Therapie der CIPN empfohlen (1). Es gibt nach derzeitigem Kenntnisstand weiterhin keine Hinweise auf eine wirksame medikamentöse Prophylaxe auch wenn es zumindest Hinweise darauf gibt, dass sich durch eine ausreichende Aufnahme von Omega-3-Fettsäuren möglicherweise von Vorteil in der Prämedikation sein könnte (Lam C et al. 2021). Zur Therapie der CIPN werden derzeit, neben diversen medikamentösen Therapien, verschiedene Möglichkeiten aus der Sport- und Bewegungstherapie, Physiotherapie und Ergotherapie untersucht. Es existieren erste gute Hinweise für die Wirksamkeit der Akupunktur (Bao, T et al. JAMA network 2020). Ferner können ergänzend weitere komplementärmedizinische Verfahren genutzt werden. Die Wirksamkeit ist noch nicht für alle Verfahren in Studien belegt, sodass wir bei noch nicht ausreichender Evidenz nur auf unbedenkliche Methoden ausweichen.

Was kann ich selbst tun, um die Wahrscheinlichkeit für eine Chemotherapie-induzierte Neuropathie zu vermindern? – Allgemeine Empfehlungen

- Auch wenn es noch sehr wenige Studien zur Vorbeugung von CIPN gibt, macht es Sinn, bereits mit Beginn einer potentiell nervenschädigenden Therapie die Empfehlungen zur **Bewegung und zum regelmäßigen Funktionstraining** (s.u.) zu berücksichtigen. Dies gilt insbesondere dann, wenn zusätzliche Risikofaktoren für die Entwicklung einer CIPN vorliegen. Zu den individuellen Risikofaktoren, die das Auftreten und die Ausprägung einer CIPN begünstigen können zählen unter anderem Diabetes mellitus, Alkoholkonsum, Niereninsuffizienz, Schilddrüsenunterfunktion, Kollagenosen/Vaskulitiden oder eine Mangelernährung (Seretny et al. 2014; Kus et al. 2016).

- Auch bei Patienten in der Altersgruppe > 75 Jahre geht man von einer erhöhten Empfindlichkeit des peripheren Nervensystems aus.
- Achten Sie auf **geeignetes Schuhwerk** und **untersuchen** Sie Ihre **Füße täglich auf Verletzungen und Druckstellen**. Achten Sie auf eine **konsequente Hautpflege**.
- Je nach geplanter Therapie können bestimmte Verhaltensregeln beachtet werden:
- Bekommen Sie eine Therapie mit Oxaliplatin, sollten Sie Kälteexpositionen vermeiden. Tragen Sie z.B. Handschuhe bei kalten Außentemperaturen oder auch beim Hantieren im Kühl- oder Gefrierschrank.
- Für Taxan-haltige Therapien wurde hingegen ein potentiell schützender Effekt durch das Tragen von Kühlelementen begleitend zur Chemotherapie in Studien berichtet (Jia et al. 2021). Fragen Sie Ihren Onkologen, ob diese Form der Therapie ggf. angeboten werden kann.
- Erste Ergebnisse, dass evtl. auch eine Kompressionstherapie mit einem doppelten Paar chirurgischer Handschuhe hilfreich sein könnte, haben sich hingegen in neueren Studien nicht bestätigt (Kotani et al. 2021).
- Damit Ihr Onkologe richtig reagieren kann, ist es wichtig zu jeder Therapiefortführung **Verschlechterungen und Symptome zu berichten**. Für einige Medikamente wurden speziell im Hinblick auf eine CIPN in Studien Dosisanpassungs-Algorithmen validiert, die sowohl höhergradige Neuropathien, als auch einen Wirkverlust durch Therapiepausen oder vorzeitiges Absetzen verhindern sollen (bislang für Bortezomib und Thalidomid untersucht (Lee et al. 2008; Palumbo und Gay 2009; Palumbo et al. 2008; Palumbo et al. 2010; Moreau et al. 2011)).

Einreibungen und äußere Anwendungen bei CIPN

Erfahrungsgemäß hat sich der Einsatz einiger Externa sehr bewährt. Hierzu zählen z.B.:

- **Aconitöl (WALA®) bei schmerzender CIPN.**
- **Kupfersalbe rot (WALA®) bzw. WELEDA (Cuprum metallicum praeparatum 0,4% Salbe) bei kalten Füßen.**
- **Eukalyptus-Balsam 0,1 g/g bei heißen Füßen.**

In der S3-Leitlinie supportive Therapien bei onkologischen PatientInnen, haben darüber hinaus folgende äußerliche Anwendungen eine „kann“ Empfehlung erhalten:

- Die topische Therapie der CIPN in Form einer 8%igen **Pflastertherapie** mit Capsaicin (z.B. Qutenza®, verschreibungspflichtig, Wiederholung nach 90 Tagen möglich) aus Chilischoten oder auch 5% Lidocain kann als Salvageoption erwogen werden (Finnerup et al. 2015).

Unsere Schmerztherapeuten beraten Sie bei Bedarf gerne hierzu. Die Anwendung von niedrigeren Konzentrationen <1% wird inzwischen nicht mehr empfohlen.

- **Mentholsalbe** zweimal täglich auf die betroffenen Stellen (1%ig: 1,0 g Menthol in 100 g Basiscreme DAC) (Fallon et al. 2015).

Wahrnehmung und Gleichgewicht schulen mit Hilfe von Entspannungsverfahren

Der Einsatz von Entspannungsverfahren zur Unterstützung bei Nebenwirkungen der onkologischen Therapie oder Begleiterscheinungen der Erkrankung ist zunehmend gut untersucht. In der S-3 Leitlinie supportive Therapien bei onkologischen PatientInnen wird im Rahmen der Empfehlungen zu Bewegung und Funktionstraining in der Prophylaxe und Therapie der CIPN auch der positive Effekt durch **Tai-Chi** im Training von Balance bei Älteren aufgeführt. Auch wenn es bislang noch keine Studien zu dieser Fragestellung gibt, macht es auf Grund der positiven Erfahrungen für Koordinationstraining und Balancetraining unserer Einschätzung nach auch Sinn **alternative Formen der konzentrativen Bewegung** zu nutzen (z.B. **Yoga** oder auch **Achtsamkeitsbasierte Körperwahrnehmungsübungen**). Darüber hinaus kann mit Hilfe von Entspannungsverfahren auch das vegetative Nervensystem geschult und ausgerichtet werden.

Der Nutzen von Nahrungsergänzungsmitteln in der Prävention und Therapie einer CIPN ist weiterhin unklar

Patienten nutzen häufig **B-Vitamine** zur Vorbeugung oder Behandlung einer Polyneuropathie. Auch wenn es erste Hinweise und theoretisch schlüssige Überlegungen zum potentiellen Nutzen von B-Vitaminen bei CIPN gibt, ist die wissenschaftliche Datenlage hierzu nicht ausreichend gut vorhanden. In der S3-Leitlinie Komplementärmedizin konnte daher keine Empfehlung für oder gegen die kombinierte Gabe von Vitamin B1 und B6 oder die isolierte Gabe von Vitamin B 12 zur Verzögerung des Auftretens oder zur Reduktion der Schwere von Neuropathien ausgesprochen werden (Rostock et al. 2013; Mondal). Gleichzeitig gehen die Experten davon aus, dass die zeitlich begrenzte Anwendung zumindest als unbedenklich eingestuft werden kann.

Patienten, die Vitamin B 12 auf Grund einer anderen Indikation (z.B. nach Magenentfernung) einnehmen müssen, sollten ebenso wie Patienten mit nachweislichen Mangelzuständen, die mittels Blutuntersuchung festgestellt wurden, nach Beratung mit ihrem Arzt behandelt werden (Empfehlung der S-3 Leitlinie: „[...] Eine **Bestimmung des Serumspiegels** sollte bei den folgenden Bestandteilen von Supplementen und Substituten vorgenommen werden: **Vitamin B12, D, Selen**. Ferner sollte eine Serumspiegel-Bestimmung erfolgen, sofern im Rahmen der Supplementation die empfohlene Dosis der DGE gezielt überschritten wird oder eine langfristige Einnahme vorgesehen ist“).

Umso mehr erachten wir es als sinnvoll auf eine **ausgewogene Ernährung** zu achten, um Mangelzuständen vorzubeugen. Die wasserlöslichen Vitamine der B 12 Gruppe (Cobalamine) kommen in tierischen Produkten wie z.B. in **Hering, Eiern** oder auch **Milch an Eiweiß** gebunden vor und spielen eine wichtige Rolle bei verschiedenen Stoffwechselvorgängen oder auch der Blutbildung. Vitamin B6 ist

z.B. in **Vollkorngetreide, Haselnüssen** oder auch **Walnüssen** enthalten. Vitamin B1 ist ebenfalls reichlich in **Vollkornprodukten** vorhanden. Auch **Haferflocken, Saaten** und **Hülsenfrüchte** sind gute Quellen für eine ausreichende Versorgung.

Auch **L-Carnitin** taucht immer wieder in Empfehlungen für onkologische Patienten auf. L-Carnitin kann vom gesunden Körper selbst gebildet werden und ist in der Regel ausreichend vorhanden. Es dient als Energiespeicher in den Zellen und wichtiger Schutzfaktor gegen oxidativen Stress durch freie Radikale. Auf Grund dieser Tatsache und auf Grund der Beobachtung, dass es während einer Chemotherapie zu Abnahmen des Carnitinspiegels kommen kann, steht L-Carnitin schon längere Zeit im Fokus des wissenschaftlichen Interesses. Neben den Themen Erschöpfung, Müdigkeit und Gewichtsverlust, wurde auch die Wirkung auf periphere Neuropathien untersucht. Bislang ist die Studienlage nicht ausreichend, um im Hinblick auf die Anwendung bei Neuropathien eine Empfehlung auszusprechen, insbesondere auf Grund der Tatsache, dass es auch erste Hinweise auf eine mögliche negative Wirkung von L-Carnitin gibt (Hershman). In einer Studie mit 409 Brustkrebspatientinnen wurde L-Carnitin begleitend zu einer Taxan-basierten Chemotherapie appliziert mit der Idee die Auftretenswahrscheinlichkeit für Neuropathien zu vermindern. Leider erholte sich die L-Carnitin Gruppe schlechter nach Abschluss der Chemotherapie mit in der Summe stärker ausgeprägten Beschwerden nach Ende der Therapie. Die Leitlinie empfiehlt daher: „**Carnitin soll nicht zur Verbesserung der peripheren taxaninduzierten Neuropathie bei onkologischen Patienten empfohlen werden** (Mondal; Hershman; Sun et al. 2016; Marx et al. 2017).“

Auch für **Vitamin E** wurde eine Negativempfehlung zur Vorbeugung und Therapie von CIPN ausgesprochen: „**Vitamin E soll nicht bei diesen Patienten zur Vorbeugung** und Therapie von Chemotherapie-induzierter Polyneuropathie empfohlen werden.“ Insgesamt haben 9 große angelegte Studien zu dieser Empfehlung geführt (Mondal; Afonseca et al. 2013; Argyriou et al. 2006a, 2006b; Kottschade et al. 2011; Pace et al. 2003; Pace et al. 2010; Salehi und Roayaei 2015). Vitamin E wird in unterschiedlichen Formen auf dem Markt angeboten unter dem Fachbegriff Tocopherole. Alle Formen sind fettlöslich und schützen Körperzellen vor freien Radikalen. Natürliche Quellen sind z.B. Pflanzenöl, Weizenkeime, Eier oder Nüsse. In 5 der oben aufgeführten Studien konnten statistisch signifikante Unterschiede bei Anwendung von Vitamin E im Vergleich zur Kontrollgruppe dokumentiert werden. Trotz möglicherweise positiver Effekte gibt die Leitliniengruppe zu bedenken, dass die Qualität der Studien nicht überzeugend ist. Da bei Einsatz hochdosierter Antioxidantien in anderen Studien auch negative Effekte beschrieben wurden (z.B. verminderte Wirksamkeit der Therapie), wird derzeit vom Einsatz abgeraten.

Häufig fragen uns Patienten, ob **alpha-Liponsäure** zur Linderung oder auch zum Schutz vor CIPN eingesetzt werden sollte. Alpha-Liponsäure kommt auch in natürlichen Quellen vor (z.B. in Innereien, Spinat oder auch Brokkoli), allerdings nur in geringen Mengen bei einer sehr eingeschränkten Bioverfügbarkeit. Bereits in den 80er Jahren hat man die alpha-Liponsäure als ein Antioxidans mit entzündungshemmenden Eigenschaften begonnen zu erforschen. In der aktuellen S-3-Leitlinie Komplementärmedizin in der Behandlung onkologischer PatientInnen wird alpha-Liponsäure nicht besprochen. Es gibt erste Studienergebnisse, die nahelegen, dass alpha-Liponsäure bei Polyneuropathie im Rahmen eines Diabetes mellitus hilfreich sein könnte (Mijnhout et al. 2012; Han et al. 2012). Langzeitdaten im Hinblick auf Wirksamkeit, Sicherheit und Unbedenklichkeit existieren nicht. Die häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Schwindel, Übelkeit, Erbrechen und Unterzucker. Die Forschungslage zur CIPN ist noch dürftiger, auch wenn es erste Hinweise aus kleinen Studien gibt, das evtl. Patienten unter einer Platin-haltigen Therapie im Gegensatz zu taxan-haltigen Therapien profitieren könnten, zeigten andere Studien keinen positiven Effekt (Dinicola et al. 2018; Guo et al. 2014). Auf Grund der Tatsache, dass hohe Dosen an alpha-Liponsäure aufgrund der antioxidativen Wirkung zu einer Abschwächung der Effektivität von Chemo- und Strahlentherapie führen könnten, sollte von einer therapiebegleitenden Einnahme abgesehen werden (mskcc). Aus diesen Gründen wurde in der aktuellen S3-Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“ folgende Empfehlung formuliert: **„Eine Prophylaxe der Chemotherapie induzierten Polyneuropathie mit Alpha-Liponsäure soll nicht erfolgen.“**

Bewegung und Funktionstraining als wichtige Maßnahmen

Gemäß der aktuellen Leitlinie „soll“ onkologischen Patienten körperliche Aktivität unter und nach Abschluss der Krebstherapie empfohlen werden.

Körperliche Inaktivität soll vermieden und wenn möglich auf das Ziel „**mindestens 150 Minuten moderate Aktivität pro Woche**“ (alternativ „mindestens 75 Minuten anstrengende Aktivität pro Woche“) hingearbeitet werden.

Es wird eine Mischung aus

- **Ausdauertraining,**
- **Koordinationstraining** und
- **Beweglichkeitstraining**

empfohlen.

Das kann sich positiv auf die Therapieverträglichkeit, Nebenwirkungen und die Lebensqualität auswirken.

Im Hinblick auf CIPN gibt es erste vielversprechende Ergebnisse aus Studien, dass bestimmte Formen der Bewegung sowohl in der Prävention, als auch in der Therapie einer Neuropathie hilfreich sein könnten. Als effektiv zeigte sich bisher in mehreren Studien der Einsatz von einem **Vibrationstraining**. In einer Studie mit 131 Teilnehmern konnte z.B. gezeigt werden, dass Patienten, die über 15 Wochen einmal pro Woche ein 15-minütiges Vibrationstraining erhielten (im Vergleich zu einer Kontrollgruppe mit einmal wöchentlich Massagen und passiver Mobilisation) eine **hochsignifikante Verbesserung** erzielt werden konnte (Schönsteiner et al. 2017). In einer weiteren Studie wurden die Effekte von Sensomotorik und Vibrationstraining bei insgesamt 40 Teilnehmern verglichen. In einem 6-wöchigen Training zweimal wöchentlich für 15-20 min konnten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe für beide Behandlungen **positive Effekte** festgestellt werden, die gerade in größer angelegten Folgestudien weiter untersucht werden (Streckmann et al. 2019b; Streckmann et al. 2019a; Streckmann et al. 2018). Zu dieser Einschätzung kommt auch die aktuellen S3-Leitlinie supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen: In Ergänzung zu einem **regelmäßigen Bewegungstraining** (insbesondere der Finger- und Zehenfunktionen, Balanceübungen, Koordinationstraining), **sensomotorischem Training** und **Vibrationstraining**, kann ein **ergänzendes Training sensorischer Qualitäten** (z.B. **Ergotherapie/Bohnenbad, Feinmotoriktraining**) oder auch **Elektrotherapie** (z.B. Zwei- oder Vierzellenbäder) unter Beachtung spezifischer Kontraindikationen (z.B. Herzschrittmacher und Metallimplantate für Elektrotherapie) ggf. auch schon **prophylaktisch** erfolgen.

Wahrnehmung und Aufmerksamkeit lassen sich auf unterschiedliche Arten auch zu Hause sehr gut trainieren z.B.

- mit den Händen und Füßen wiederholt verschiedene Gegenstände und Flächen ertasten;
 - Greifen und Treten in verschiedenen Mischungen aus Körnern, Reis oder Linsen;
 - Massieren der Hände oder auch Füße mit einer elektrischen Zahnbürste, Igelballmassagen, Barfuß laufen...).
- Auf unserer Homepage (<https://www.med.uni-wuerzburg.de/ccs/krebsbehandlung/therapiebegleitende-angebote/komplementaeronkologie/bewegung-und-sport/>) finden Sie passende Videos zum Thema CIPN für das Üben zu Hause

Akupunktur, Akupressurmatte

Akupunktur hat eine „kann“ Empfehlung bei Chemotherapie-induzierten peripheren neuropathischen Schmerzen erhalten (Molassiotis et al. 2019; Greenlee et al. 2016; Ju et al. 2017).

In einem so genannten Cochrane Review hat die Arbeitsgruppe um Ju et al. im Jahr 2017 Ergebnisse zu Patienten mit Multiplem Myelom veröffentlicht (Ju et al. 2017). Insgesamt wurden 104 Patienten untersucht, die zusätzlich zur Standardbehandlung Mecobalamin (aktive Form von Vit B 12) 12 Wochen lang Akupunktur erhalten haben.

Nach Studienende beklagte die Gruppe der Patienten, die zusätzlich Akupunktur erhielten signifikant seltener bzw. weniger ausgeprägt neuropathische Schmerzen als die Vergleichsgruppe ohne Akupunktur ($p < 0.01$). Auch der sekundäre Studienendpunkt „verbesserte Lebensqualität“ wurde erreicht ($p < 0.01$), wobei die Leitliniengruppe anmerkte, dass die Studienqualität nicht in allen Punkten zufriedenstellend war. In einer weiteren, qualitativ als sehr gut bewerteten randomisierten, kontrollierten Studie aus dem Jahr 2019 wurden 87 Patienten untersucht, die entweder an Eierstockkrebs, Kopf-Hals-Tumoren, Brustkrebs, Darmkrebs oder einem **Multiplen Myelom** erkrankt waren und während, sowie nach der Chemotherapie entweder nur mit Standardtherapie oder über 8 Wochen zusätzlich 2x/Woche mit Akupunktur behandelt wurden (Molassiotis et al. 2019). Der primäre Studienendpunkt „stärkster Schmerz der letzten Woche“ wurde zwar nicht erreicht, aber bei den sekundären Parametern „Schmerzintensität“ und „Beeinträchtigung“ war die Akupunktur direkt nach Intervention der Kontrollgruppe überlegen. Auch die Lebensqualität und die chemotherapie-bedingte Toxizität war bei diesen Patienten direkt nach Intervention signifikant verbessert ($p = 0.045$).

Eine erste kleine Studie in der Brustkrebspatientinnen Elektroakupunktur vorbeugend erhielten erbrachte keinen Vorteil im Hinblick auf die Auftretenswahrscheinlichkeit einer Polyneuropathie (Greenlee et al. 2016).

Da unserer Erfahrung nach **Schmerzen bei Polyneuropathie** auch durch eine häufig auftretende **Verspannung der Muskulatur** verstärkt werden können, da das **Zusammenspiel von Muskeln und Nerven** nicht mehr

ideal funktioniert, macht es unserer Einschätzung nach Sinn auch gezielt

auf Muskelverspannungen zu achten und entsprechende Verfahren in die Therapie mit einzubeziehen.

Unserer Erfahrung nach hat sich für zu Hause auch die Anwendung einer **Nadelreizmatte** bzw. **Akupressurmatte** bewährt (zweimal täglich für 10 Minuten Hände und Füße auflegen). Gerne beraten wir Sie zur Anwendung.

Hydrotherapeutische Anwendungen wurden in beiden Leitlinien nicht explizit diskutiert. Erfahrungseheilkundlich macht es Sinn einen Versuch mit kalten Güssen oder auch Wechselbädern zu unternehmen.

Kalter Armguss

Nicht anwenden bei:

organischem Herzleiden wie Herzrhythmusstörungen, Durchblutungsstörungen des Herzens, Angina pectoris oder Asthma bronchiale

Durchführung:

Den kalten Wasserstrahl

- vom rechten Handrücken außen am Arm bis zur Schulter hochführen und dort mindestens 5 Sekunden verweilen (Wasser läuft am gesamten Arm herunter),
- dann auf der Innenseite wieder zurückführen und zum linken Arm wechseln.
- Pro Arm 2 Wiederholungen.

Nicht abtrocknen, nur abstreifen. Die Arme bewegen, bis ein Wärmegefühl spürbar ist.

Kalter Knieguss

Der Guss sollte nur auf warmer Haut, nicht bei Kältegefühl durchgeführt werden.

Nicht anwenden bei:

arteriellem Gefäßverschluss oder akuter Thrombose

Durchführung:

- Am rechten Fußrücken (Fuß befeuchten) beginnen.
- Dann an der Vorderseite des Unterschenkels hochwandern bis zum Knie und dort mindestens 5 Sekunden verweilen.
- Den Wasserstrahl in diesen 5 Sekunden um das Knie herumführen, der komplette Unterschenkel (Vorder- und Rückseite) sollte nass werden.
- Danach an der Vorderseite wieder nach unten wandern und am linken Unterschenkel wiederholen.
- Pro Bein 2 Wiederholungen.

Wechselgüsse

Nicht anwenden bei:

Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen, erhöhtem Blutdruck, Fieber, starken Krampfadern oder Thromboembolien

Durchführung:

- Die Güsse sollten morgens durchgeführt werden.
- Bei Wechselgüssen mit warmem Wasser beginnen, bis die Haut eine gute Rötung zeigt.
- Dann wird kurz mit kaltem Wasser gearbeitet,
- dann wieder warm und abwechselnd so weiter verfahren.
- Ein Wechselguss endet mit einem kurzen und kalten Wasserreiz.
- Am kleinen rechten Zeh beginnen,
- über die Außenseite des Unterschenkels bis zur Kniekehle,
- dann an der Innenseite des Beines zurück zum großen Zeh,
- Seite wechseln,
- dann zum Schenkelguss
- bis hin zum Körperguss übergehen.
- Der Wechselguss wird in seiner Gesamtabfolge dreimal wiederholt.

Zur Symptomlinderung ist **in manchen Fällen unter Abwägen von Nutzen und Risiko** eine **schmerzlindernde Medikation** unvermeidlich. Ihr behandelnder Onkologe bespricht gerne mit Ihnen, ob z.B. eine Therapie mit Duloxetin (Hershman et al. 2014; Smith et al. 2013), Venlafaxin (jeweils off-label), Amitryptilin (Hershman et al. 2014; Kautio et al. 2008), Gabapentin (Rao et al. 2007) oder auch Pregabalin (Mishra et al. 2012) versucht werden sollte (jeweils „kann“ Empfehlungen in der S3-Leitlinie supportive Therapien bei onkologischen PatientInnen).

Autorinnen: Dr. med. Claudia Löffler (Uniklinikum Würzburg UKW) und Dr. med. Marcela Winkler (Robert-Bosch-Krankenhaus in Stuttgart RBK)

Literaturverzeichnis

Afonseca, Samuel Oliveira de; Cruz, Felipe Melo; Cubero, Daniel de Iracema Gomes; Lera, Andrea Thaumaturgo; Schindler, Fernanda; Okawara, Marcia et al. (2013): Vitamin E for prevention of oxaliplatin-induced peripheral neuropathy: a pilot randomized clinical trial. In: *Sao Paulo medical journal = Revista paulista de medicina* 131 (1), S. 35–38. DOI: 10.1590/s1516-31802013000100006.

Argyriou, Andreas A.; Chroni, Elisabeth; Koutras, Angelos; Iconomou, Gregoris; Papapetropoulos, Spiridon; Polychronopoulos, Panagiotis; Kalofonos, Haralabos P. (2006a): A randomized controlled trial evaluating the efficacy and safety of vitamin E supplementation for protection against cisplatin-induced peripheral neuropathy: final results. In: *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* 14 (11), S. 1134–1140. DOI: 10.1007/s00520-006-0072-3.

Argyriou, Andreas A.; Chroni, Elisabeth; Koutras, Angelos; Iconomou, Gregoris; Papapetropoulos, Spiridon; Polychronopoulos, Panagiotis; Kalofonos, Haralabos P. (2006b): Preventing paclitaxel-induced peripheral neuropathy: a phase II trial of vitamin E supplementation. In: *Journal of pain and symptom management* 32 (3), S. 237–244. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2006.03.013.

Bao, T et al. JAMA network 2020

Butturini, Elena; Carcereri de Prati, Alessandra; Chiavegato, Giulia; Rigo, Antonella; Cavalieri, Elisabetta; Darra, Elena; Mariotto, Sofia (2013): Mild oxidative stress induces S-glutathionylation of STAT3 and enhances chemosensitivity of tumoural cells to chemotherapeutic drugs. In: *Free radical biology & medicine* 65, S. 1322–1330. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.09.015.

Dinicola, S.; Fuso, A.; Cucina, A.; Santiago-Reyes, M.; Verna, R.; Unfer, V. et al. (2018): Natural products - alpha-lipoic acid and acetyl-L-carnitine - in the treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. In: *European review for medical and pharmacological sciences* 22 (14), S. 4739–4754. DOI: 10.26355/eurev_201807_15534.

Duregon, Federica; Vendramin, Barbara; Bullo, Valentina; Gobbo, Stefano; Cugusi, Lucia; Di Blasio, Andrea et al. (2018): Effects of exercise on cancer patients suffering chemotherapy-induced peripheral neuropathy undergoing treatment: A systematic review. In: *Critical reviews in oncology/hematology* 121, S. 90–100. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2017.11.002.

Fallon, M. T.; Storey, D. J.; Krishan, A.; Weir, C. J.; Mitchell, R.; Fleetwood-Walker, S. M. et al. (2015): Cancer treatment-related neuropathic pain: proof of concept study with menthol—a TRPM8 agonist. In: *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* 23 (9), S. 2769–2777. DOI: 10.1007/s00520-015-2642-8.

Fehrenbacher, Jill C. (2015): Chemotherapy-induced peripheral neuropathy. In: *Progress in molecular biology and translational science* 131, S. 471–508. DOI: 10.1016/bs.pmbts.2014.12.002.

Finnerup, Nanna B.; Attal, Nadine; Haroutounian, Simon; McNicol, Ewan; Baron, Ralf; Dworkin, Robert H. et al. (2015): Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. In: *The Lancet. Neurology* 14 (2), S. 162–173. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70251-0.

Greenlee, Heather; Crew, Katherine D.; Capodice, Jillian; Awad, Danielle; Buono, Donna; Shi, Zaixing et al. (2016): Randomized sham controlled pilot trial of weekly electro-acupuncture for the prevention of taxane-induced peripheral neuropathy in women with early stage breast cancer. In: *Breast cancer research and treatment* 156 (3), S. 453–464. DOI: 10.1007/s10549-016-3759-2.

Guo, Ying; Jones, Desiree; Palmer, J. Lynn; Forman, Arthur; Dakhil, Shaker R.; Velasco, Maria R. et al. (2014): Oral alpha-lipoic acid to prevent chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. In: *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* 22 (5), S. 1223–1231. DOI: 10.1007/s00520-013-2075-1.

Han, Tingting; Bai, Jiefei; Liu, Wei; Hu, Yaomin (2012): A systematic review and meta-analysis of α -lipoic acid in the treatment of diabetic peripheral neuropathy. In: *European journal of endocrinology* 167 (4), S. 465–471. DOI: 10.1530/EJE-12-0555.

Hershman, Dawn L.: Randomized double-blind placebo-controlled trial of acetyl-Lcarnitine for the prevention of taxane-induced neuropathy in women undergoing adjuvant breast cancer therapy. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, Bd. 20.

Hershman, Dawn L.; Lacchetti, Christina; Loprinzi, Charles L. (2014): Prevention and Management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Summary. In: *Journal of oncology practice* 10 (6), e421-e424. DOI: 10.1200/JOP.2014.001776.

Hu, Lang-Yue; Mi, Wen-Li; Wu, Gen-Cheng; Wang, Yan-Qing; Mao-Ying, Qi-Liang (2019): Prevention and Treatment for Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: Therapies Based on CIPN Mechanisms. In: *Current neuropharmacology* 17 (2), S. 184–196. DOI: 10.2174/1570159X15666170915143217.

Jia, Juntao; Guo, Yimeng; Sundar, Raghav; Bandla, Aishwarya; Hao, Zhiying (2021): Cryotherapy for Prevention of Taxane-Induced Peripheral Neuropathy: A Meta-Analysis. In: *Frontiers in oncology* 11, S. 781812. DOI: 10.3389/fonc.2021.781812.

Ju, Zi Yong; Wang, Ke; Cui, Hua Shun; Yao, Yibo; Liu, Shi Min; Zhou, Jia et al. (2017): Acupuncture for neuropathic pain in adults. In: *The Cochrane database of systematic reviews* 12, CD012057. DOI: 10.1002/14651858.CD012057.pub2.

Kautio, Anna-Liisa; Haanpää, Maija; Saarto, Tiina; Kalso, Eija (2008): Amitriptyline in the treatment of chemotherapy-induced neuropathic symptoms. In: *Journal of pain and symptom management* 35 (1), S. 31–39. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2007.02.043.

Koskinen, Mika J.; Kautio, Anna-Liisa; Haanpää, Maija L.; Haapasalo, Hannu K.; Kellokumpu-Lehtinen, Pirkko-L; Saarto, Tiina; Hietaharju, Aki J. (2011): Intraepidermal nerve fibre density in cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. In: *Anticancer research* 31 (12), S. 4413–4416.

Kotani, Haruru; Terada, Mitsuo; Mori, Makiko; Horisawa, Nanae; Sugino, Kayoko; Kataoka, Ayumi et al. (2021): Compression therapy using surgical gloves does not prevent paclitaxel-induced peripheral neuropathy: results from a double-blind phase 2 trial. In: *BMC cancer* 21 (1), S. 548. DOI: 10.1186/s12885-021-08240-6.

Kottschade, Lisa A.; Sloan, Jeff A.; Mazurczak, Mirosław A.; Johnson, David B.; Murphy, Bronagh P.; Rowland, Kendrith M. et al. (2011): The use of vitamin E for the prevention of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: results of a randomized phase III clinical trial. In: *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* 19 (11), S. 1769–1777. DOI: 10.1007/s00520-010-1018-3.

Kus, Tulay; Aktas, Gokmen; Alpak, Gokay; Kalender, Mehmet Emin; Sevinc, Alper; Kul, Seval et al. (2016): Efficacy of venlafaxine for the relief of taxane and oxaliplatin-induced acute neurotoxicity: a single-center retrospective case-control study. In: *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* 24 (5), S. 2085–2091. DOI: 10.1007/s00520-015-3009-x.

Lam C, Watt A, Isenring E, de van der Schueren M, van der Meij B. The effect of oral omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on muscle maintenance and quality of life in patients with cancer: A systematic review and meta-analysis.. *Clinical nutrition* (Edinburgh, Scotland). 2021;40(6):3815-3826

Lee, Stephanie J.; Richardson, Paul G.; Sonneveld, Pieter; Schuster, Michael W.; Irwin, David; San Miguel, Jesús-F et al. (2008): Bortezomib is associated with better health-related quality of life than high-dose dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma: results from the APEX study. In: *British journal of haematology* 143 (4), S. 511–519. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2008.07378.x.

Makker, Preet G. S.; Duffy, Samuel S.; Lees, Justin G.; Perera, Chamini J.; Tonkin, Ryan S.; Butovsky, Oleg et al. (2017): Characterisation of Immune and Neuroinflammatory Changes Associated with Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. In: *PloS one* 12 (1), e0170814. DOI: 10.1371/journal.pone.0170814.

Marx, Wolfgang; Teleni, Laisa; Opie, Rachelle S.; Kelly, Jaimon; Marshall, Skye; Itsiopoulos, Catherine; Isenring, Elizabeth (2017): Efficacy and Effectiveness of Carnitine Supplementation for Cancer-Related Fatigue: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. In: *Nutrients* 9

(11). DOI: 10.3390/nu9111224.

Mijnhout, Gerritje S.; Kollen, Boudewijn J.; Alkhalaf, Alaa; Kleefstra, Nanno; Bilo, Henk J. G. (2012): Alpha lipoic Acid for symptomatic peripheral neuropathy in patients with diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. In: *International journal of endocrinology* 2012, S. 456279. DOI: 10.1155/2012/456279.

Mishra, Seema; Bhatnagar, Sushma; Goyal, Gaurav Nirvani; Rana, Shiv Pratap Singh; Upadhyay, Surjya Prasad (2012): A comparative efficacy of amitriptyline, gabapentin, and pregabalin in neuropathic cancer pain: a prospective randomized double-blind placebo-controlled study. In: *The American journal of hospice & palliative care* 29 (3), S. 177–182. DOI: 10.1177/1049909111412539.

Molassiotis, Alexander; Suen, Lorna K. P.; Cheng, Hui Lin; Mok, T. S. K.; Lee, Sara C. Y.; Wang, C. H. et al. (2019): A Randomized Assessor-Blinded Wait-List-Controlled Trial to Assess the Effectiveness of Acupuncture in the Management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. In: *Integrative Cancer Therapies* 18. DOI: 10.1177/1534735419836501.

Mondal: Comparative study among glutamine, acetyl-L- carnitine, vitamin-E and methylcobalamine for treatment of paclitaxel-induced peripheral neuropathy. In: *Clinical cancer investigation journal*, Bd. 3.

Moreau, Philippe; Pylypenko, Halyna; Grosicki, Sebastian; Karamanesht, Ievgenii; Leleu, Xavier; Grishunina, Maria et al. (2011): Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study. In: *The Lancet. Oncology* 12 (5), S. 431–440. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70081-X.

mskcc: Alpha-lipoic Acid. mskcc.

Pace, A.; Giannarelli, D.; Galiè, E.; Savarese, A.; Carpano, S.; Della Giulia, M. et al. (2010): Vitamin E neuroprotection for cisplatin neuropathy: a randomized, placebo-controlled trial. In: *Neurology* 74 (9), S. 762–766. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181d5279e.

Pace, Andrea; Savarese, Antonella; Picardo, Mauro; Maresca, Vittoria; Pacetti, Umberto; Del Monte, Girolamo et al. (2003): Neuroprotective effect of vitamin E supplementation in patients treated with cisplatin chemotherapy. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 21 (5), S. 927–931. DOI: 10.1200/JCO.2003.05.139.

Palumbo, A.; Davies, F.; Kropff, M.; Bladé, J.; Delforge, M.; Da Leal Costa, F. et al. (2010): Consensus guidelines for the optimal management of adverse events in newly diagnosed, transplant-ineligible patients receiving melphalan and prednisone in combination with thalidomide (MPT) for the treatment of multiple myeloma. In: *Annals of hematology* 89 (8), S. 803–811. DOI: 10.1007/s00277-010-0925-1.

- Palumbo, Antonio; Gay, Francesca (2009): How to treat elderly patients with multiple myeloma: combination of therapy or sequencing. In: *Hematology. American Society of Hematology. Education Program*, S. 566–577. DOI: 10.1182/asheducation-2009.1.566.
- Palumbo, Antonio; Magarotto, Valeria; Larocca, Alessandra; Bringhen, Sara; Falco, Patrizia; Di Raimondo, Francesco et al. (2008): Treatment of newly diagnosed multiple myeloma. In: *Current hematologic malignancy reports* 3 (2), S. 107–114. DOI: 10.1007/s11899-008-0016-8.
- Rao, Ravi D.; Michalak, John C.; Sloan, Jeff A.; Loprinzi, Charles L.; Soori, Gamini S.; Nikceovich, Daniel A. et al. (2007): Efficacy of gabapentin in the management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial (N00C3). In: *Cancer* 110 (9), S. 2110–2118. DOI: 10.1002/cncr.23008.
- Rostock, M.; Jaroslowski, K.; Guethlin, C.; Ludtke, R.; Schröder, S.; Bartsch, H. H. (2013): Chemotherapy-induced peripheral neuropathy in cancer patients: a four-arm randomized trial on the effectiveness of electroacupuncture. In: *Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM* 2013, S. 349653. DOI: 10.1155/2013/349653.
- Salehi, Zeinab; Roayaei, Mahnaz (2015): Effect of Vitamin E on Oxaliplatin-induced Peripheral Neuropathy Prevention: A Randomized Controlled Trial. In: *International journal of preventive medicine* 6, S. 104. DOI: 10.4103/2008-7802.169021.
- Schönsteiner, Stefan S.; Bauder Mißbach, Heidi; Benner, Axel; Mack, Silja; Hamel, Thomas; Orth, Michael et al. (2017): A randomized exploratory phase 2 study in patients with chemotherapy-related peripheral neuropathy evaluating whole-body vibration training as adjunct to an integrated program including massage, passive mobilization and physical exercises. In: *Experimental Hematology & Oncology* 6. DOI: 10.1186/s40164-017-0065-6.
- Schuler, U.; Heller, S. (2017): Chemotherapie-induzierte periphere Neuropathie und neuropathischer Schmerz. In: *Schmerz (Berlin, Germany)* 31 (4), S. 413–425. DOI: 10.1007/s00482-017-0198-x.
- Seretny, Marta; Currie, Gillian L.; Sena, Emily S.; Ramnarine, Sabrina; Grant, Robin; MacLeod, Malcolm R. et al. (2014): Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis. In: *Pain* 155 (12), S. 2461–2470. DOI: 10.1016/j.pain.2014.09.020.
- Sisignano, Marco; Baron, Ralf; Scholich, Klaus; Geisslinger, Gerd (2014): Mechanism-based treatment for chemotherapy-induced peripheral neuropathic pain. In: *Nature reviews. Neurology* 10 (12), S. 694–707. DOI: 10.1038/nrneurol.2014.211.
- Smith, Ellen M. Lavoie; Pang, Herbert; Cirrincione, Constance; Fleishman, Stewart; Paskett, Electra D.; Ahles, Tim et al. (2013): Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial. In: *JAMA* 309 (13), S. 1359–1367. DOI: 10.1001/jama.2013.2813.

Streckmann, Fiona; Balke, Maryam; Lehmann, Helmar C.; Rustler, Vanessa; Koliymitra, Christina; Elter, Thomas et al. (2018): The preventive effect of sensorimotor- and vibration exercises on the onset of Oxaliplatin- or vinca-alkaloid induced peripheral neuropathies - STOP. In: *BMC cancer* 18 (1), S. 62. DOI: 10.1186/s12885-017-3866-4.

Streckmann, Fiona; Hess, Viviane; Bloch, Wilhelm; Décard, Bernhard F.; Ritzmann, Ramona; Lehmann, Helmar C. et al. (2019a): Individually tailored whole-body vibration training to reduce symptoms of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: study protocol of a randomised controlled trial-VANISH. In: *BMJ open* 9 (4), e024467. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-024467.

Streckmann, Fiona; Lehmann, H. C.; Balke, M.; Schenk, A.; Oberste, M.; Heller, A. et al. (2019b): Sensorimotor training and whole-body vibration training have the potential to reduce motor and sensory symptoms of chemotherapy-induced peripheral neuropathy-a randomized controlled pilot trial. In: *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* 27 (7), S. 2471–2478. DOI: 10.1007/s00520-018-4531-4.

Stubblefield, Michael D.; Burstein, Harold J.; Burton, Allen W.; Custodio, Christian M.; Deng, Gary E.; Ho, Maria et al. (2009): NCCN task force report: management of neuropathy in cancer. In: *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN* 7 Suppl 5, S1-S26; quiz S27-8. DOI: 10.6004/jnccn.2009.0078.

Sun, Yuanjue; Shu, Yongqian; Liu, Baorui; Liu, Ping; Wu, Changping; Zheng, Rongsheng et al. (2016): A prospective study to evaluate the efficacy and safety of oral acetyl-L-carnitine for the treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. In: *Experimental and Therapeutic Medicine* 12 (6), S. 4017–4024. DOI: 10.3892/etm.2016.3871.

Zhang, Haijun; Dougherty, Patrick M. (2014): Enhanced excitability of primary sensory neurons and altered gene expression of neuronal ion channels in dorsal root ganglion in paclitaxel-induced peripheral neuropathy. In: *Anesthesiology* 120 (6), S. 1463–1475. DOI: 10.1097/ALN.0000000000000176.