



Management der therapiebedingten Neurotoxizität

Taube Stellen, kribbelnde Finger – Nervenschäden gezielt vermeiden

SUSANNE KOEPPEN



Foto: MEV

Viele Nebenwirkungen einer Tumorthherapie, wie Schmerzen oder Übelkeit, sind inzwischen gut behandelbar. Medikamente gegen Nebenwirkungen am Nervensystem können Beschwerden allenfalls lindern. Zwar gewinnen neuroprotektive Wirkstoffe an Bedeutung, sie sind aber bislang nicht hinreichend evaluiert. Es bleibt also wesentlich, die Kumulativdosis und Dosisintensität einer neurotoxischen Substanz so gering wie möglich zu halten.

Neurotoxische Nebenwirkungen sind mit zunehmender Beherrschbarkeit der Nephro- und Myelotoxizität zum wesentlichen dosislimitierenden Faktor vieler Chemotherapien geworden. Neurotoxische Nebenwirkungen manifestieren sich wesentlich häufiger als periphere Neuropathien als mit Störungen des zentralen Nervensystems.

Während Zeitpunkt und Art der klinischen Manifestation durch das auslösende Agens determiniert sind, werden die Ausprägung der Symptome und ihre Rückbildungsfähigkeit nach Dosisanpassung einer neurotoxischen Substanz bzw. nach Beendigung der Applikation von Patienten-immanenten Faktoren mitbeeinflusst.

Die Behandlung neurologischer Nebenwirkungen beschränkt sich im Allgemeinen auf eine medikamentöse symptomatische Therapie, unterstützt durch physikalische und physiotherapeutische Maßnahmen. Neuroprotektive Therapieansätze sind bislang nur für wenige klinische Indikationen verfügbar.

Chemotherapie-induzierte periphere Neurotoxizität

Insbesondere Platin-Derivate, Vinca-Alkaloide und Taxane sind in Abhängigkeit von der verabreichten Kumulativdosis und Dosisintensität mit der Entwicklung einer Polyneuropathie

(PNP) assoziiert. Die PNP ist definiert als funktionelle und strukturelle Affektion des peripheren Nervensystems. Typischerweise treten initial sensible Reizerscheinungen mit distal symmetrischer Verteilung auf, die die Betroffenen meist als Kribbelparästhesien schildern und die bei fortdauernder Einwirkung des neurotoxischen Pharmakons aszendieren und mit einem handschuh- bzw. strumpfförmig begrenzten Taubheitsgefühl im Sinne einer Hypästhesie und Hypalgesie einhergehen. Typisch sind außerdem eine distal betonte Vibrationsminderempfindung an den Extremitäten und abgeschwächte bzw. erloschene Muskeleigenreflexe. Auch eine sensible Ataxie und motorische Defizite – ebenfalls mit distalem Beginn und einer Mitbeteiligung des autonomen Nervensystems – sind möglich.

Verlaufsdynamik und Symptompektrum der PNP korrelieren mit der Pharmakokinetik des jeweiligen Zytostatikums und seinem Schädigungsmechanismus am peripheren Nervensystem. Da die Chemotherapie-induzierte periphere Neurotoxizität (CIPN) im fortgeschrittenen Stadium mit erheblichen funktionellen Defiziten und vor allem bei neuropathischen Schmerzen mit einer gravierenden Beeinträchtigung der Lebensqualität verbunden sein kann, sollten Patienten parallel zu einer potenziell neurotoxischen Mono- oder Kombinationstherapie regelmäßig und



in standardisierter Form bezüglich neurologischer Nebenwirkungen befragt und untersucht werden.

Verlässliche Frühdiagnose

Im Hinblick auf eine Frühdiagnose der CIPN und die Vergleichbarkeit von Neurotoxizitätsdaten aus verschiedenen klinischen Studien ist eine sensitive, reliable, nicht-invasive und ohne größeren Zeitaufwand praktikable Testbatterie erforderlich.

Diese Kriterien erfüllt der Total Neuropathy Score (TNS), der in seiner kürzesten Fassung ausschließlich auf klinischen Parametern basiert, in der kompletten Version eine sensible und motorische Elektroneurografie an der unteren Extremität sowie eine quantitative Vibratometrie impliziert und in einer reduzierten Form letztere ausklammert. TNS-Resultate stimmen gut überein mit der Beurteilung der CIPN anhand etablierter onkologischer Skalen wie den National-Cancer-Institute-Common-Toxicity-Criteria (NCI-CTC) 2.0 und dem Ajani- und Eastern-Cooperative-Oncology-Group (ECOG)-Score [Cavaletti et al. 2006].

Ein 20 Punkte umfassender Patienten-Fragebogen zur Selbsteinschätzung CIPN-bedingter Beschwerden und funktioneller Einschränkungen wurde als Ergänzung zum tumorspezifischen Lebensqualität-Fragebogen der European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC) entwickelt und wird gegenwärtig international evaluiert [Postma et al. 2005].

Ältere Patienten nicht häufiger betroffen

Während generell ein mit dem Lebensalter der Patienten steigendes Nebenwirkungsrisiko angenommen wird, fand sich in einer prospektiven Studie unter einer Cisplatin- bzw. Paclitaxel-basierten Chemotherapie in der Altersgruppe ab 65 Jahre weder eine erhöhte Inzidenz noch ein höherer Schweregrad der CIPN im Vergleich zu jüngeren Patienten [Argyriou et al. 2006]. Eine Auswertung auf der Grundlage der Illinois Cancer Center Datenbank ergab bei 672 in Phase-II-Studien eingeschlossenen Patienten keine signifikante Abweichung zwischen den >65-jährigen (40,3%) und den jüngeren

Patienten bezüglich Anzahl der Dosisreduktionen, Therapieunterbrechungen, Grad >3 Toxizitäten und der therapeutischen Ansprechrate [Giovannazzi-Bannon et al. 1994].

Daher erscheint beim gegenwärtigen Kenntnisstand ein unter Umständen prognoserelevantes Abweichen von Standard-Chemotherapie-Regimen bei älteren Patienten nicht gerechtfertigt, sofern adäquate Supportivmaßnahmen zur Anwendung kommen.

Bei Patienten mit vorbestehender PNP oder PNP-Prädisposition, z. B. durch einen Diabetes mellitus, ist von einer erhöhten Vulnerabilität des peripheren Nervensystems mit entsprechend höherem CIPN-Risiko auszugehen.

Platin-Derivate

Platin-haltige Chemotherapeutika haben unterschiedliche Neurotoxizitätsprofile. Die Sequestrierung in das periphere Nervensystem – und damit die Gewebkonzentration – korreliert mit der Hydrophobie des Wirkstoffs, welche bei Cisplatin > Carboplatin > Oxaliplatin ist. Die Hemmung der Neuritenausprossung in vitro gilt als Indikator für die Neurotoxizität und scheint bei Cisplatin > Oxaliplatin > Carboplatin zu sein.

Platin-Verbindungen akkumulieren in den nicht durch die Blut-Liquor-Schranke geschützten Spinalganglien. Ihre Zytotoxizität ist proportional zu ihrer Fähigkeit, DNA-Addukte zu bilden, wodurch sie die DNA-Replikation und -Transkription verhindern und den Untergang der Nervenzellen induzieren. Oxaliplatin führt bereits nach einer Einzeldosis und innerhalb von zwei Stunden – also schneller als andere Platin-Verbindungen – zu einer Verkleinerung der Nucleoli in Spinalganglienzellen. Abhängig vom Ausmaß der zytologischen Veränderungen ist die funktionelle Toxizität jedoch erst 14 Tage später neurographisch fassbar [McKeage et al. 2001].

— Cisplatin

Cisplatin (Cis-Diammindichloroplatin II) ist wegen geringer Kreuzresistenz mit anderen antineoplastischen Substanzen, fehlender dosisbegrenzender Knochenmarksuppression, Vermeidbarkeit der Nephrotoxizität (durch Hydrierung des Patienten) und Kontrollierbarkeit der

emetogenen Potenz (mit 5-HT₃-Antagonisten) Bestandteil vieler Chemotherapie-Regime. Das Nebenwirkungsspektrum von Cisplatin dominieren die Neuro- und Ototoxizität. Eine Cisplatin-bedingte PNP setzt ab einer Kumulativdosis von 300 mg/m² ein. Sie kann bis zu drei Monate nach Beendigung der Applikation fortschreiten und bildet sich langsam und oft unvollständig zurück. Charakteristische Erscheinungen der Cisplatin-bedingten PNP sind von distal nach proximal sich entwickelnde Kribbelparästhesien, eine Pallhypästhesie und Einschränkung des Positionssinnes mit konsekutiver Ataxie. Pathomorphologisches Korrelat ist eine sensible Large-Fiber-Neuropathie. Der empfindlichste Parameter zum Nachweis der Cisplatin-induzierten PNP ist eine progrediente Amplitudenreduktion des sensiblen Nervenaktionspotentials (SNAP) bei sequenzieller Suralis-Neurografie im Vergleich zum Ausgangsbefund. Darüber hinaus hat sich die quantitative Bestimmung der Vibrationsperzeptionsschwelle als geeignetes diagnostisches Instrument erwiesen.

— Carboplatin

Carboplatin, ein Platin-Derivat der zweiten Generation, ist vor allem wegen dosislimitierender hämatologischer Nebenwirkungen weniger häufig und in geringerer Ausprägung mit einer CIPN assoziiert, die ansonsten der Cisplatin-induzierten PNP entspricht.

— Oxaliplatin

Oxaliplatin (Trans-L-1,2-Diaminocyclohexan-Oxalatoplatin II) ist eine Platin-Verbindung der dritten Generation. Oxaliplatin ist nur gering nephro-, myelo- und ototoxisch, aber – anders als Cisplatin und Carboplatin – mit einer komplexen Neurotoxizität behaftet. Aufgrund seiner Ringstruktur bildet es voluminösere DNA-Addukte, die sowohl die DNA-Synthese als auch DNA-Reparaturmechanismen effizienter inhibieren. Während einer Oxaliplatin-Infusion bemerken die meisten Patienten durch Kälte provozierbare Kribbelparästhesien und Dysästhesien perioral und an den Extremitäten, mitunter auch oral und pharyngo-laryngeal, die mit einer Hypästhesie, Dysphonie,

einer durch Kaubewegungen getriggerten, schmerzhaften Verkrampfung der Kiefer- und Pharynxmuskulatur, seltener mit Crampi der Extremitätenmuskulatur, umschriebenen Paresen, Visusstörungen, Gesichtsfelddefekten oder orbitalen Schmerzen einhergehen. Einige der neurologischen Beschwerden in der Akutphase halten nur Sekunden bis Minuten an, andere, z. B. die Ptosis der Augenlider oder das Schweregefühl der Beine, über Stunden.

Anhand einer Oxaliplatin-spezifischen Neurotoxizitäts-Skala wurden bei 86 Patienten mit kolorektalem Karzinom unter First-Line-Therapie mit Oxaliplatin in 94,3% der Fälle Parästhesien und in 87,2% Dysästhesien dokumentiert. Nach dem ersten Zyklus lag die Inzidenz bei 77 bzw. 73%. Die sensible Reizsymptomatik dauerte nach dem ersten Zyklus durchschnittlich sieben bzw. fünf Tage an und nahm nach dem zwölften Zyklus auf mindestens 21 Tage zu [Leonard et al. 2005].

Nach einer kumulativen Oxaliplatin-Dosis von 700 bis 800 mg/m² entwickeln 50% der Patienten eine vorwiegend sensible, axonale PNP, die im Intervall und nach Abschluss der Chemotherapie eine Regredienz erkennen lässt. Positive sensible Symptome bilden sich innerhalb von zwölf Monaten komplett zurück, sensible Defizite und elektroneurografische Auffälligkeiten persistieren länger.

Den wenigen derzeit verfügbaren Langzeitbeobachtungen zufolge sind nach im Mittel zwölf Oxaliplatin-Zyklen und einer kumulativen Dosis von mindestens 1.000 mg/m² Residualsymptome auch noch nach fünf Jahren klinisch und neurophysiologisch feststellbar [Pietrangeli et al. 2006].

Die kumulative Neurotoxizität lässt sich durch Veränderung des Oxaliplatin-Applikationsmodus verringern, z. B. indem man die Infusionsdauer von zwei auf sechs Stunden verlängert.

Parallel zu den klinischen Zeichen einer akuten Oxaliplatin-Neurotoxizität lässt sich eine Übererregbarkeit peripherer Nerven anhand repetitiver Entladungen motorischer Einheiten und sensibler Neurone nachweisen. Pathophysiologisch liegt diesem Phänomen eine Oxaliplatin-vermittelte transitorische Verlangsamung der Inaktivierung bestimmter Isoformen

axonaler spannungsabhängiger Natriumkanäle zugrunde, ein Effekt, der unter experimentellen Bedingungen durch den Natriumkanalblocker Carbamazepin inhibiert wird. Die elektrophysiologischen Befunde in der Akutphase haben prädiktive Bedeutung für die Entstehung einer chronischen Oxaliplatin-induzierten PNP, sodass ein Zeitfenster für prophylaktische Maßnahmen und Anpassung der Tumorthherapie besteht. Die kumulative Neurotoxizität spiegelt sich in einer zunehmenden SNAP-Amplitudenreduktion bis hin zum Potentialverlust bei der Suralis- und Radialis-Neurografie wider sowie in einer verminderten nervalen Erregbarkeit und verlängerten relativen Refraktärperiode als Hinweis auf eine durch Oxaliplatin hervorgerufene nodale Natriumkanal-Dysfunktion [Krishnan et al. 2006]. Ebenso wie Oxaliplatin hemmt sein Metabolit Oxalat den neuronalen Natrium-Einstrom und kann durch Kalzium-Chelatbildung die neuromuskuläre Übererregbarkeit verstärken [Grolleau et al. 2001].

Aus den vorliegenden experimentellen und klinischen Daten lässt sich aktuell keine Therapieempfehlung ableiten.

In einer Pilotstudie konnte durch prophylaktische Carbamazepin-Gabe eine Oxaliplatin-induzierte PNP > Grad I verhindert werden [Eckel et al. 2002].

Eine randomisierte, kontrollierte, multizentrische Phase-II-Studie zeigte unter Chemotherapie nach dem FUFOX-Regime bei einer kleinen Patientenzahl keinen signifikanten Einfluss einer Carbamazepin-Komedikation auf den PNP-Score.

In einer retrospektiven Analyse von 161 Patienten, ebenfalls mit fortgeschrittenem kolorektalem Karzinom, entwickelte sich bei 96 Patienten, denen vor und nach jeder Oxaliplatin-Applikation je 1 g Kalzium-Gluconat und Magnesium-Sulfat i. v. verabreicht worden war, signifikant seltener eine akute Neurotoxizität als in der Vergleichsgruppe; am Ende der Chemotherapie bestand eine kumulative PNP bei 20 versus 45% der Patienten [Gamelin et al. 2004].

Ein Cochrane-Review, basierend auf 16 randomisierten klinischen Studien mit insgesamt 1.420 Patienten, kommt zu dem Ergebnis, dass die derzeitige Datenlage nicht ausreicht, um die Wirksamkeit



Tabelle 1

Neuroprotektion bei Platin-Derivat-assoziiertes CIPN (Chemotherapie-induzierte periphere Neurotoxizität)

Autoren	Chemotherapie	Prophylaxe	Design	N	Outcome
Kemp et al. 1996	Cisplatin/ Cyclophosphamid	Amifostin 910 mg/m ² i. v.	RD	242	Signifikanter Effekt auf PNP-Inzidenz und -Schweregrad
Cascinu et al. 2002	Oxaliplatin-basiert	Glutathion 1.500 mg/m ² i. v.	RD DB PC	52	Signifikanter Effekt auf Suralis-SNAP-Amplitude und mittlere Latenz
Pace et al. 2003	Cisplatin	Vitamin E 300 mg/d p.o. bis 3 Monate nach Chemotherapie	RD C	27	PNP-Inzidenz 30,7% vs. 85,7%

Tabelle 2

Neuroprotektion bei Paclitaxel-assoziiertes CIPN (Chemotherapie-induzierte periphere Neurotoxizität)

Autoren	Chemotherapie	Prophylaxe	Design	N	Outcome
Hilpert et al. 2005	Paclitaxel/ Carboplatin	Amifostin 740 mg/m ² i. v.	RD DB PC	72	Signifikanter Effekt auf sensible Neuropathie gemäß NCI-CTC und Vibrationsschwelle
Argyriou et al. 2006	Paclitaxel	Vitamin E 2 x 300 mg/d p.o.	RD C	32	PNP-Inzidenz 18,7% vs. 62,5%

Tabelle 3

Neuroprotektion bei CICN

Zytostatikum	Symptome	Prophylaxe/Therapie
Ifosfamid	Vigilanzminderung, Psychose, epileptische Anfälle, Mutismus, cerebelläre Ataxie	Methylenblau 3 (-6) x 50 mg/d i. v. Thiamin 3 x 100 mg/d i. v. Ifosfamid-Pause
Methotrexat	Aseptische Meningitis, transiente posteriore Leukenzephalopathie, chronische Leukenzephalopathie, Myelopathie	Cave Radiatio vor/während MTX Cave Hochdosis-MTX ggf. antihypertensive Therapie ggf. Magnesium-Substitution
Cytarabin	Aseptische Meningitis Cerebelläre Ataxie	Cave intrathekale Applikation Cytarabin-Pause
5-Fluorouracil	Cerebelläre Ataxie, transiente Enzephalopathie, chronische Leukenzephalopathie	Erhöhtes Risiko bei Dihydro pyrimidin-Dehydrogenase-Mangel 5-FU-Pause

der fünf analysierten Substanzen in der Prophylaxe einer Platin-induzierten PNP zu belegen (Tabelle 1).

Vinca-Alkaloide

Von den Vinca-Alkaloiden, zu denen neben Vincristin und Vinblastin die semisynthetischen Substanzen Vindesin und Vinorelbin zählen, hat Vincristin die stärkste neurotoxische Potenz.

Vincristin inhibiert die Mikrotubuli-Formation in der Mitose und führt so zu einer Degeneration der Axone. Nach einer kumulativen Dosis von 5 bis 6 mg verursacht Vincristin im Allgemeinen eine sensomotorische PNP, die häufig mit einer autonomen Neuropathie (besonders im Gastrointestinaltrakt) einhergeht. Untersuchungen haben gezeigt,

dass der Schweregrad der CIPN bei geringerer Dosisintensität (maximal 2 mg in ein- bis vierwöchigen Intervallen) abnimmt. In einer prospektiven Studie traten unter Vincristin 1,33 mg pro Woche bei 60 bzw. 70% der Patienten Parästhesien und Hypästhesie distal an den Extremitäten auf und in 62% neuropathische Schmerzen. Patienten, die nur 0,67 mg Vincristin pro Woche erhielten, litten seltener unter Sensibilitätsstörungen oder Schmerzen (34% Parästhesien, 43% Hypästhesie, 14% Schmerzen). Vier Wochen nach Beendigung der Chemotherapie beschrieben 31% der Patienten, die Vincristin in höherer Dosisintensität erhalten hatten, häufigere und stärkere neurologische Beschwerden. In der Niedrig-Dosisinten-

sitäts-Gruppe waren es dagegen nur 7% [Verstappen et al. 2005].

Weder die symptomatische Behandlung von Parästhesien und neuropathischen Schmerzen mit Antikonvulsiva, Antidepressiva oder Opioiden, noch der Versuch einer Prävention der Vincristin-induzierten PNP, z. B. mit dem ACTH(4-9)-Analogon oder mit Glutaminsäure, ist durch Ergebnisse aus kontrollierten klinischen Studien ausreichend abgesichert.

Taxane

Im Unterschied zu Vinca-Alkaloiden hemmen Taxane die Zellteilung durch Förderung der Polymerisation löslicher Tubulindimere und Stabilisierung der Mikrotubuli mit negativer Auswirkung auf den axonalen Transport. Eine überwiegend sensible Axonopathie manifestiert sich unter Paclitaxel-Gabe, üblicherweise nach einer Kumulativdosis von 100 bis 200 mg/m², ausgeprägter als unter Docetaxel-Therapie. Schwerpunktmäßig betroffen sind große myelinisierte Fasern. In der Diagnostik ist die klinisch-neurologische Untersuchung verlässlicher als die quantitative sensible Testung.

Parästhesien, die sich trotz Fortsetzung der Paclitaxel-Applikation in 42% besserten und bei 26% der Patientinnen mit Schmerzen assoziiert waren, fanden sich in einer kleinen prospektiven Studie in 84%, neuropathische Symptome in 97% der Fälle [Forsyth et al. 1997].

Neuroprotektive Strategien zur Prävention einer CIPN unter Taxan-Therapie sind bislang nicht hinreichend evaluiert (Tabelle 2).

Chemotherapie-induzierte zentrale Neurotoxizität

Ifosfamid, ein Alkylans aus der Gruppe der Oxazaphosphorine, führt bei 10 bis 30% der behandelten Patienten zu einer

Enzephalopathie, die in der Mehrzahl der Fälle nach Absetzen des Präparates reversibel ist und selten einen letalen Verlauf nimmt. Positive Erfahrungsberichte zur Prophylaxe und Therapie dieser Chemotherapie-induzierten zentralen Neurotoxizität (CICN) mit Methylenblau und Thiamin haben bis dato keine Bestätigung durch eine adäquate klinische Studie gefunden (Tabelle 3). Eine klinisch relevante, wenn auch geringe CICN-Inzidenz ist unter einer Chemotherapie mit Methotrexat, Cytarabin oder 5-Fluorouracil zu beachten.

Fazit

Eine möglichst geringe Kumulativdosis und Dosisintensität einer neurotoxischen Substanz sind wesentlich für die Prävention und Therapie von Nebenwirkungen am peripheren und zentralen Nervensystem. Darüber hinaus gewinnen neuroprotektive Pharmaka, die verträglich sind und nicht mit dem Anti-Tumor-Effekt interferieren, zunehmend an Bedeutung.

Literatur

- Albers J, Chaudhry V, Cavaletti G, Donehower R. Interventions for preventing neuropathy caused by cisplatin and related compounds. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 (1): CD005228.
- Argyriou AA, Polychronopoulos P, Koutras A, Icomou G, Gourzis P, Assimakopoulos K, et al. Is advanced age associated with increased incidence and severity of chemotherapy-induced peripheral neuropathy? *Support Care Cancer* 2006; 14 (3): 223–9.
- Cavaletti G, Jann S, Pace A, Plasmati R, Siciliano G, Briani C, et al. Multi-center assessment of the Total Neuropathy Score for chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity. *J Peripher Nerv Syst* 2006; 11 (2): 135–41.
- Eckel F, Schmelz R, Adelsberger H, Erdmann J, Quasthoff S, Lersch C. [Prevention of oxaliplatin-induced neuropathy by carbamazepine. A pilot study]. *Dtsch Med Wochenschr* 2002; 127 (3): 78–82.
- Forsyth PA, Balmaceda C, Peterson K, Seidman AD, Brasher P, DeAngelis LM. Prospective study of paclitaxel-induced peripheral neuropathy with quantitative sensory testing. *J Neurooncol* 1997; 35 (1): 47–53.
- Gamelin L, Boisdrón-Celle M, Delva R, Guerin-Meyer V, Ifrah N, Morel A, 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. *Clin Cancer Res* 2004; 10 (12 Pt 1): 4055–61.

- Giovanazzi-Bannon S, Rademaker A, Lai G, Benson AB, 3rd. Treatment tolerance of elderly cancer patients entered onto phase II clinical trials: an Illinois Cancer Center study. *J Clin Oncol* 1994; 12 (11): 2447–52.
- Grolleau F, Gamelin L, Boisdrón-Celle M, Lapiéd B, Pelhate M, Gamelin E. A possible explanation for a neurotoxic effect of the anticancer agent oxaliplatin on neuronal voltage-gated sodium channels. *J Neurophysiol* 2001; 85 (5): 2293–7.
- Krishnan AV, Goldstein D, Friedlander M, Kiernan MC. Oxaliplatin and axonal Na⁺ channel function in vivo. *Clin Cancer Res* 2006; 12 (15): 4481–4.
- Leonard GD, Wright MA, Quinn MG, Fioravanti S, Harold N, Schuler B, et al. Survey of oxaliplatin-associated neurotoxicity using an interview-based questionnaire in patients with metastatic colorectal cancer. *BMC Cancer* 2005; 5: 116.
- McKeage MJ, Hsu T, Screnci D, Haddad G, Baguley BC. Nucleolar damage correlates with neurotoxicity induced by different platinum drugs. *Br J Cancer* 2001; 85 (8): 1219–25.
- Pietrangeli A, Leandri M, Terzoli E, Jandolo B, Garufi C. Persistence of high-dose oxaliplatin-induced neuropathy at long-term follow-up. *Eur Neurol* 2006; 56 (1): 13–6.
- Postma TJ, Aaronson NK, Heimans JJ, Muller MJ, Hildebrand JG, Delattre JY, et al. The development of an EORTC quality of life questionnaire to assess chemotherapy-induced peripheral neuropathy: the QLQ-CIPN20. *Eur J Cancer* 2005; 41 (8): 1135–9.
- Verstappen CC, Koeppen S, Heimans JJ, Huijgens PC, Scheulen ME, Strumberg D, et al. Dose-related vincristine-induced peripheral neuropathy with unexpected off-therapy worsening. *Neurology* 2005; 64 (6): 1076–7.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Susanne Koeppen
Neurologische Klinik und Poliklinik
Universitätsklinikum Essen
Hufelandstraße 55
45122 Essen
E-Mail: susanne.koeppen@uni-essen.de

Für den Arbeitskreis
Supportive Maßnahmen in der Onkologie
(ASO) innerhalb der Deutschen Krebs-
gesellschaft (DKG) und der Multinational
Association of Supportive Care in Cancer
(MASCC). www.onkosupport.de



Foto: MEV