

Einleitung

Krankheits- und / oder therapieinduzierte Polyneuropathie (PNP) ist eine häufige Komplikation bei der Behandlung von Patienten mit Multiplem Myelom (MM), die nicht selten die Lebensqualität der Patienten erheblich beeinträchtigt. Die Diagnose einer PNP basiert auf klinischen Befunden (bis hin zur neurologischen Differentialdiagnostik) sowie der Schilderung von Missempfindungen (wie z.B. Kribbeln, Brennen, Schmerzen in Händen und Füßen) oder Beschwerden (wie z.B. Muskelschwäche, Krämpfe, Schwierigkeiten beim Gehen) durch die Patienten. Bislang gibt es Fragebogen, die den Einfluss polyneuropathischer Symptome auf die Lebensqualität messen (z.B. FACT/GOG-NTX, EORTC QLQ-CIPN20). Es gibt jedoch keinen validierten Patientenfragebogen, der zur Diagnostik einer PNP eingesetzt werden könnte.

Methoden

Das Tumorregister Lymphatische Neoplasien (TLN) ist eine offene, multizentrische, prospektive, nicht-interventionelle Beobachtungsstudie (klinisches Register, ClinicalTrials.gov NCT00889798). In Praxen niedergelassener Hämatologen aus ganz Deutschland werden Daten zur Behandlung von Patienten mit lymphatischen Neoplasien über einen Zeitraum von fünf Jahren prospektiv erfasst.

Seit Mai 2009 haben 115 Zentren insgesamt 3.383 Patienten in das TLN eingebracht, darunter 509 mit MM. 155 Patienten mit MM beteiligten sich am Projekt Langzeittoxizität LyTox. 132 Patienten wurden zu Beginn ihrer Erstlinien- und 23 Patienten zu Beginn ihrer Zweitlinientherapie rekrutiert. Sie wurden im ersten Halbjahr monatlich und anschließend alle drei Monate über einen Zeitraum von 18 Monaten mit einem speziell entwickelten Fragebogen (NeuroPat) zu Missempfindungen befragt. Der NeuroPat besteht aus 32 Ja/Nein-Fragen, die ein breites Spektrum an verschiedenen Missempfindungen erfassen - darunter auch solche, die nicht ausschließlich für eine PNP spezifisch sind. Parallel dazu führte der behandelnde Onkologe in vierteljährlichen Intervallen Untersuchungen zur Sensorik und Motorik (Oberflächen- und Tiefensensibilität, Muskelreflexe, Muskelkraft) durch (NeuroMed).

Aufgrund des nicht-interventionellen Designs des Projektes erfolgten die NeuroMed-Untersuchungen nach dem individuellen Behandlungsplan des Patienten. Der NeuroPat-Fragebogen wurde zu definierten Zeitpunkten versandt, konnte jedoch von Patienten auch später beantwortet werden. Im Mittel wurde der Baseline-Fragebogen 12 Tage nach Therapiebeginn beantwortet; die Spanne betrug 24 Tage vor bis 30 Tage nach Therapiebeginn.

In die Auswertung gehen alle Daten von NeuroPat und NeuroMed ein, die zu den festgelegten Befragungszeitpunkten dokumentiert wurden.

Ergebnisse

Für 135 Patienten sind Daten zur Patientenbefragung, für 128 Daten zur klinischen Untersuchung vorhanden. Die Patienten- und Therapiecharakteristika sind in Abb.1 dargestellt.

Diskrepanz von Patienten- und Arztsicht

Patienten berichten mittels des NeuroPat-Fragebogens sensibler und eher über Missempfindungen als der Arzt diese nach einer (manuellen) Untersuchung von Sensibilität, Reflexen und Kraft (NeuroMed) feststellen kann (Abb.2): Zu Beginn der Befragung beantworten 46% der Patienten mindestens eine von fünf Fragen nach Missempfindungen (Taubheitsgefühl, Kribbeln/Prickeln, Brennen, „Einschlafen von Hand/Fuß“, Schmerz) mit „ja“; dieser Anteil steigt um 21% innerhalb der ersten drei Monate.

Demgegenüber werden Einschränkungen in der Sensorik / Motorik (Oberflächen- und Tiefensensibilität, Muskelreflexe, Muskelkraft) bei der klinischen Untersuchung zu Befragungsbeginn für 38% der Patienten festgestellt; dieser Anteil erhöht um 26% innerhalb der ersten drei Monate.

Der verhältnismäßig hohe Baseline-Anteil an Patienten mit Missempfindungen bedeutet nicht, dass bereits eine PNP vorliegt. So sind die fünf hier dargestellten NeuroPat-Fragen nicht PNP-spezifisch und könnten auf andere Ursachen

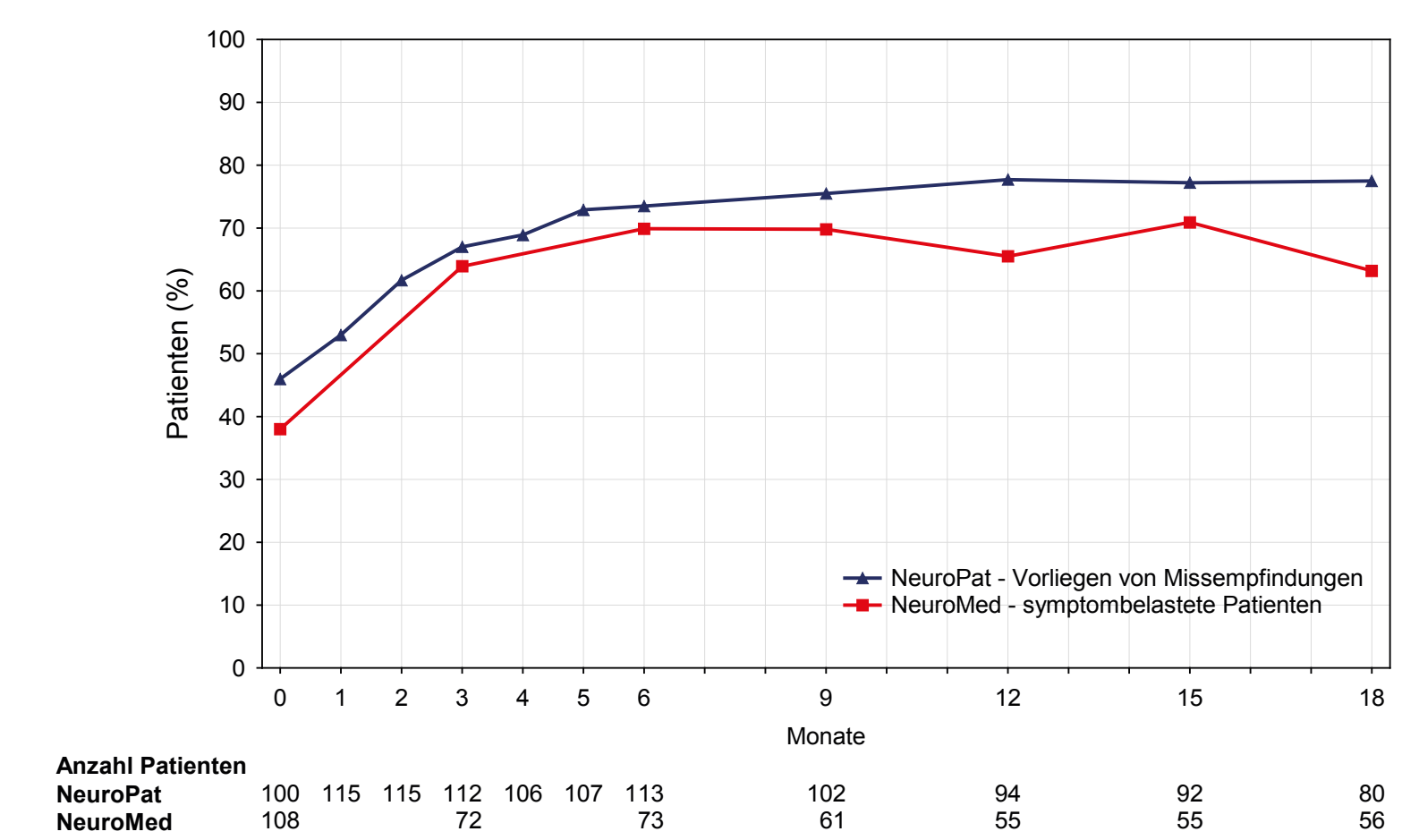


Abbildung 2: Hinweise auf Missempfindungen* aus Sicht des Patienten und des Arztes

* Die hier erfassten Missempfindungen sind nicht ausschließlich PNP-spezifisch und können auf andere Ursachen zurückzuführen sein. Der hohe Baselinewert bedeutet nicht, dass für die Betroffenen eine PNP vorliegt. Entscheidend sind die Diskrepanz zwischen Patienten- und Arztsicht, der parallele Verlauf der beiden Kurven sowie der Anstieg und das Verbleiben auf hohem Niveau nach Befragungsbeginn.

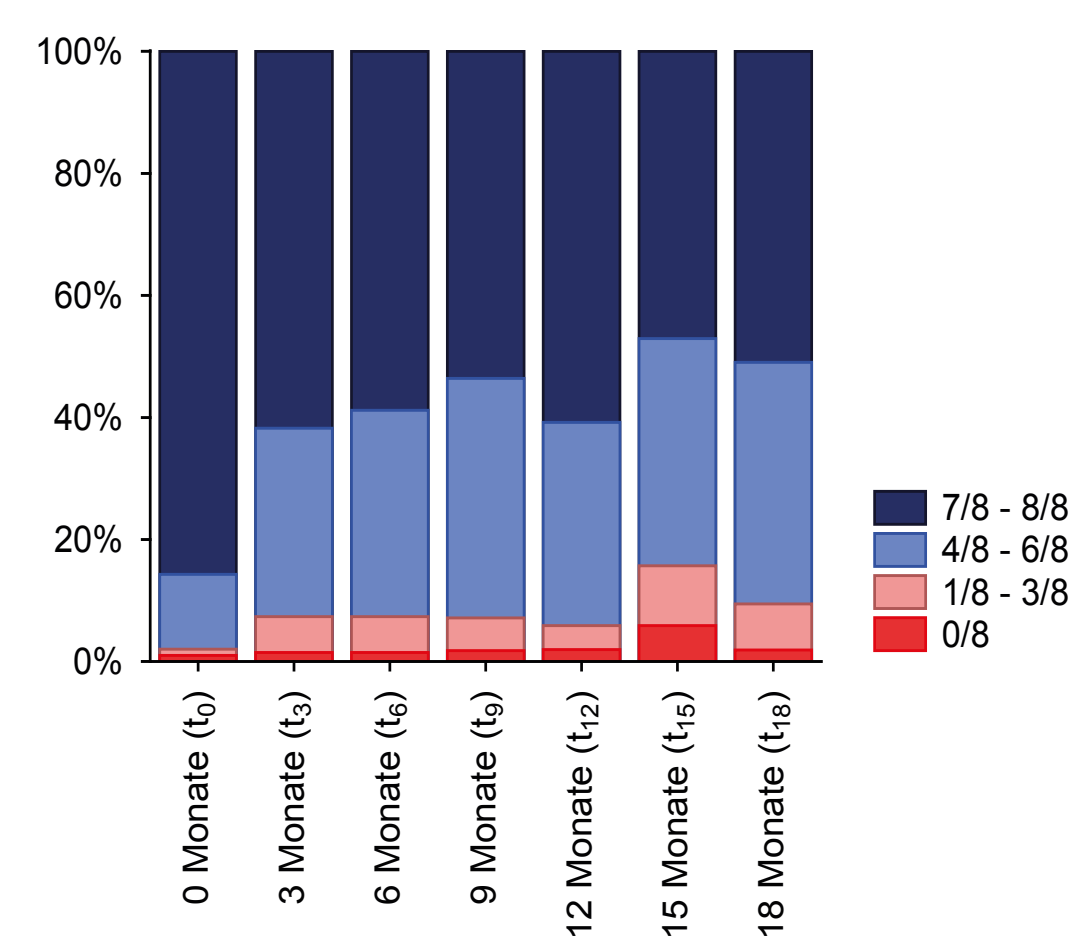


Abbildung 5: Klinische Untersuchung - Vibrationsempfinden (Tiefensensibilität)

zurückzuführen sein. Gleichzeitig können Muskelreflexe (NeuroMed) mit zunehmendem Alter der Patienten beeinträchtigt sein. Der Zeitpunkt der Baseline-Befragung, der Einschluss zur zweiten Therapielinie sowie Begleiterkrankungen beeinflussen diesen Baseline-Wert nicht (Daten nicht dargestellt).

Missempfindungen nehmen im ersten Halbjahr zu

Im Verlauf steigt der Anteil an Betroffenen, die über Missempfindungen berichten, insbesondere im ersten Halbjahr, deutlich an.

Seitens der Patienten sind Kribbeln / Prickelgefühl (+31% in 5 Mo.), Taubheitsgefühl (+22% in 6 Mo.) und „Einschlafen von Händen und Füßen“ (+15% in 6 Mo.) diejenigen Missempfindungen, von denen die Patienten am häufigsten berichten und bei denen die Zahl der betroffenen Patienten innerhalb des ersten Halbjahres am stärksten steigt (Abb.3). Im Verlauf fühlen sich Patienten vor allem

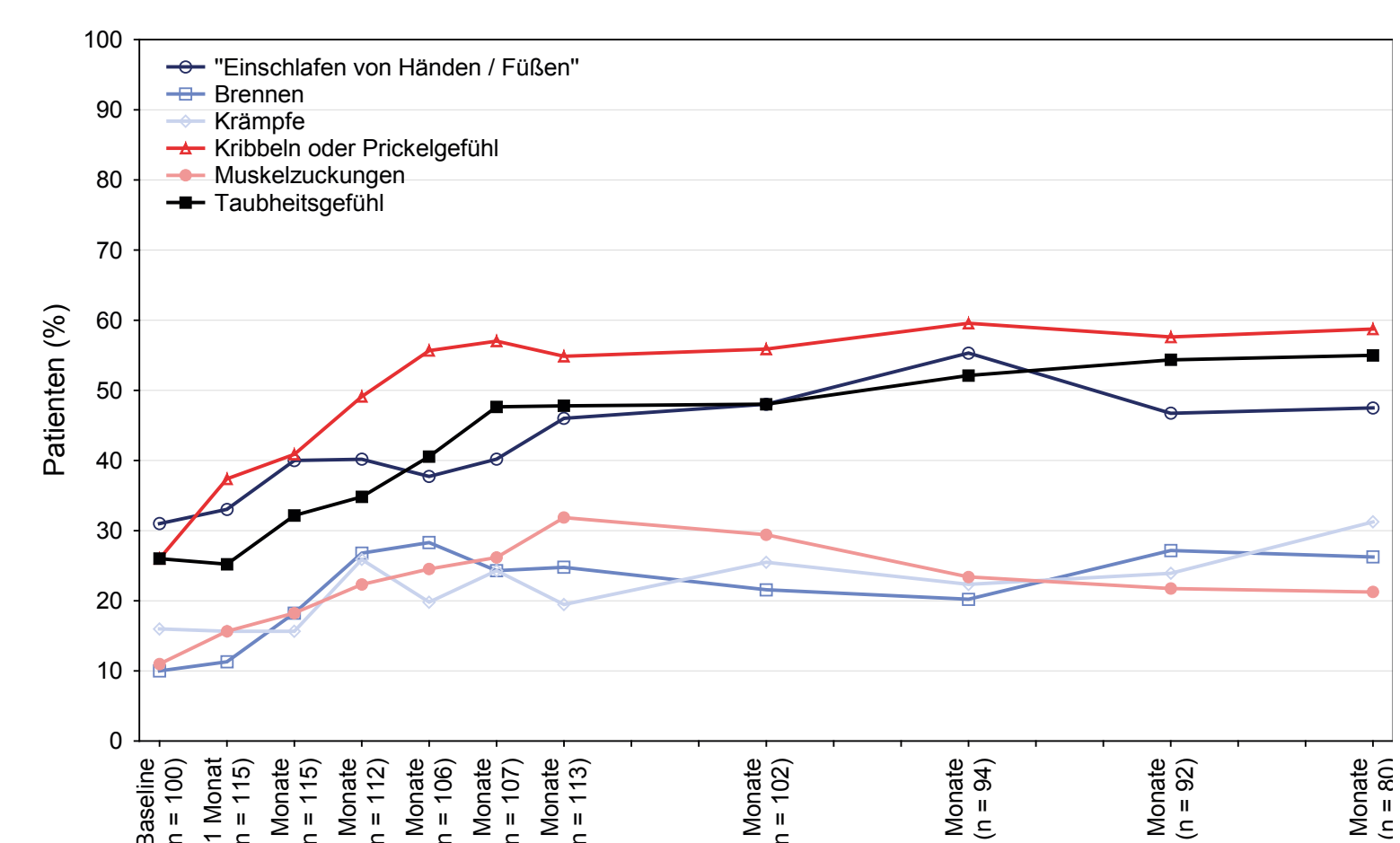


Abbildung 3: Patientenbefragung - Missempfindungen

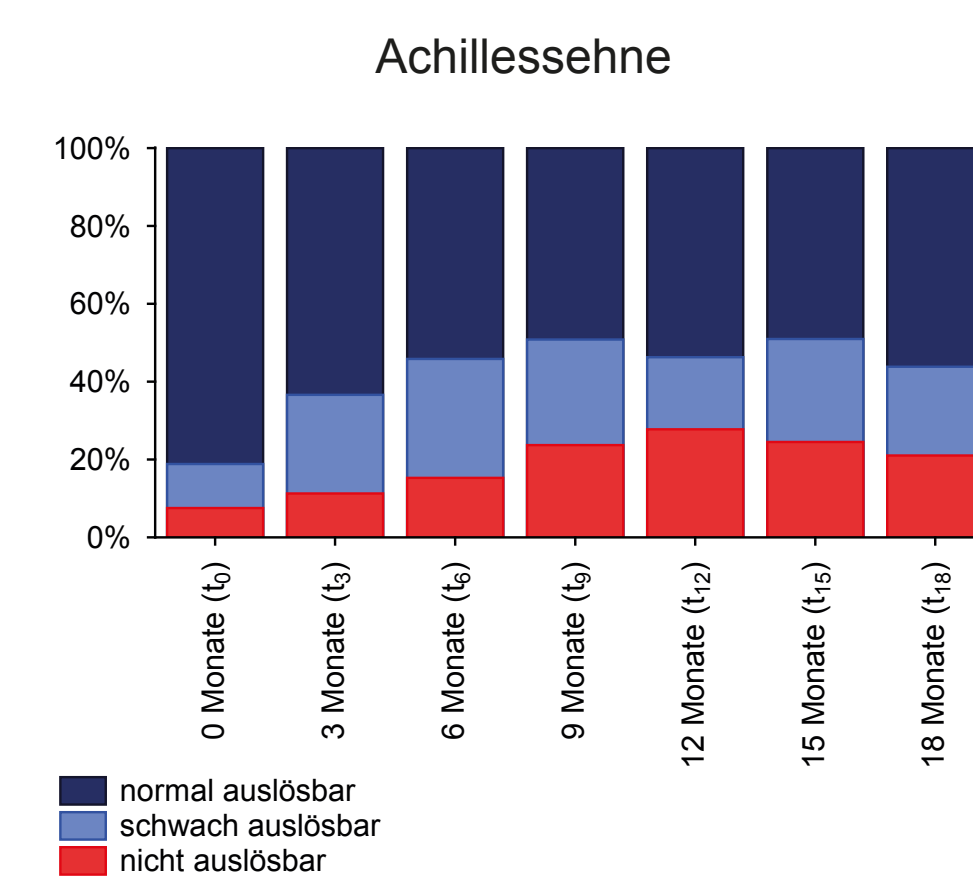


Abbildung 6: Klinische Untersuchung - Muskelreflexe

beim Laufen, weniger bei manuellen Bewegungen eingeschränkt (Abb.4).

Tiefensensibilität nimmt ab, Sehnenreflexe werden schwächer

Seitens der Ärzte wird bei Patienten zunehmend eine Beeinträchtigung der Tiefensensibilität (Störung der Vibrationsempfindung) (+27% in 6 Mo., Abb.5) oder eine Schwächung des Achillessehnenreflexes (+27% in 6 Mo., Abb.6) festgestellt. Messungen der Muskelkraft (Arm, Knie, Fuß) zeigen kaum Beeinträchtigung und keine Veränderung im Verlauf (Daten nicht dargestellt).

Selten Reversibilität der Symptome

Eine Reversibilität der Missempfindungen (weder aus Sicht des Patienten, noch aus Sicht des Arztes) ist über den gesamten Beobachtungszeitraum von bisher 18 Monaten äußerst selten zu beobachten (Abb.2-6).

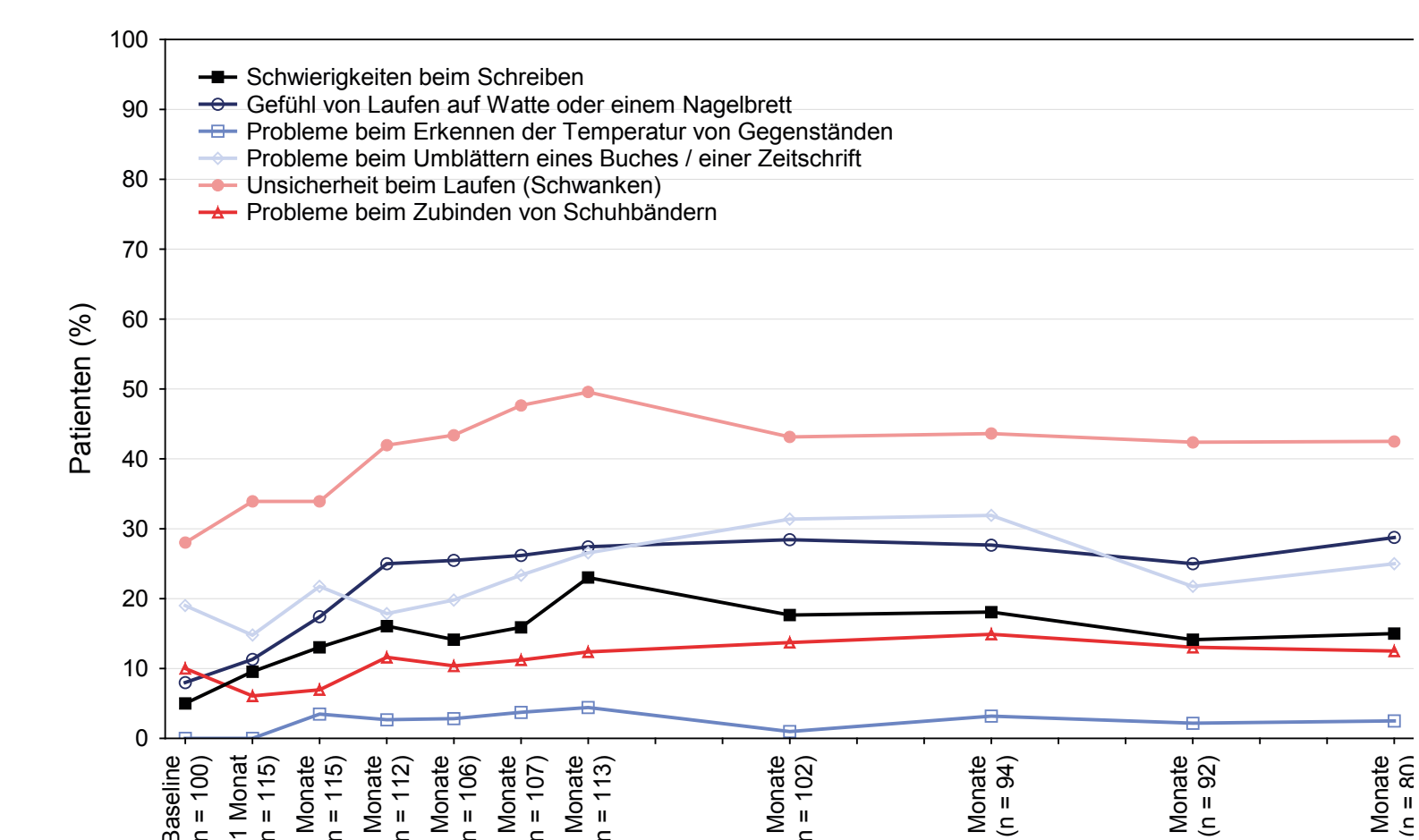


Abbildung 4: Patientenbefragung - Beeinträchtigung durch Missempfindungen (Ausgewählte Items)

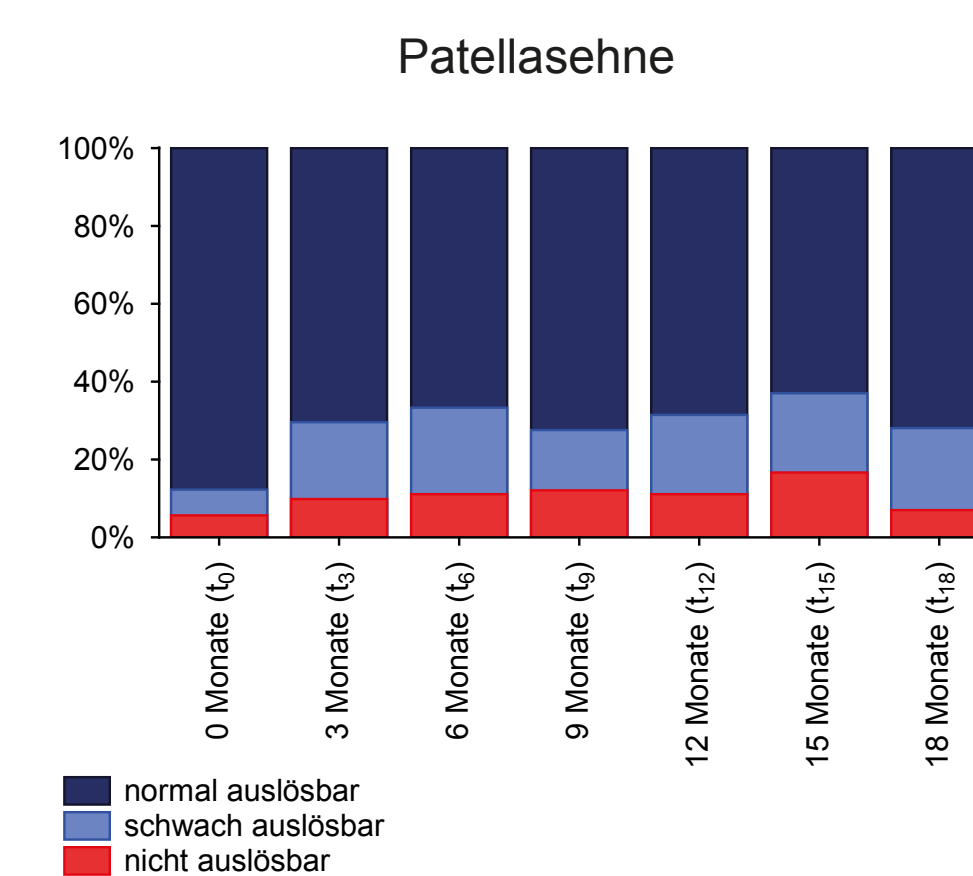


Abbildung 6: Klinische Untersuchung - Muskelreflexe

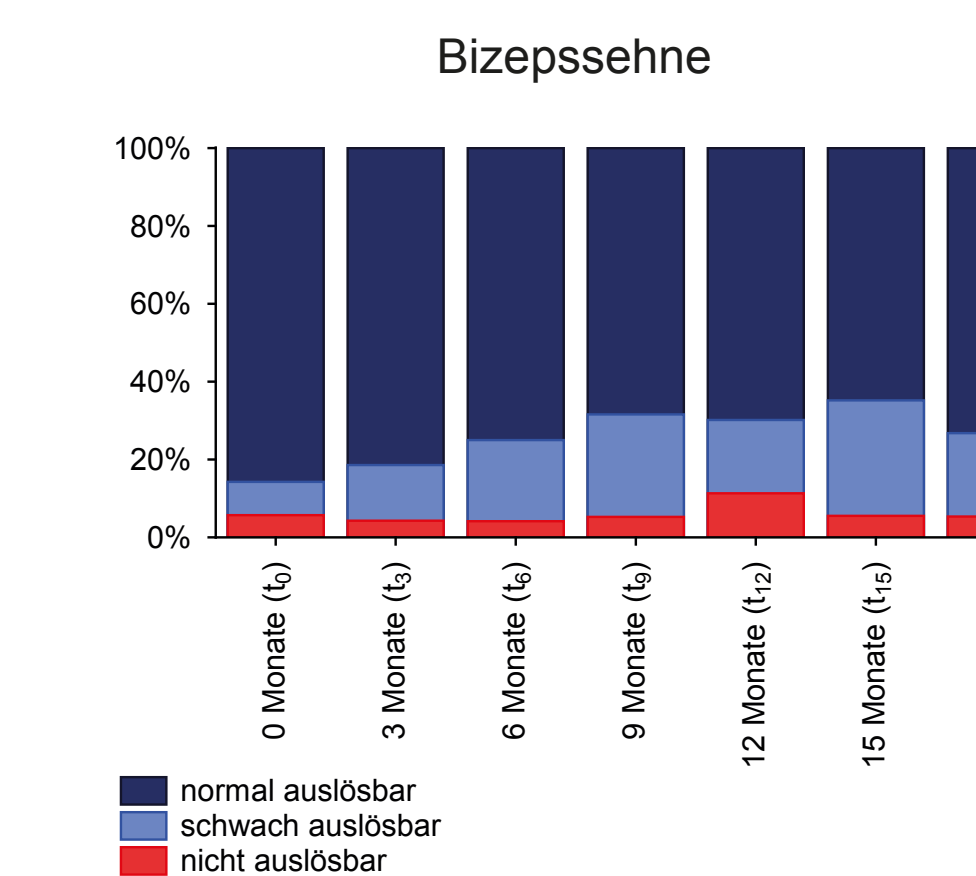


Abbildung 6: Klinische Untersuchung - Muskelreflexe

Abbildung 1: Patienten-/Therapiecharakteristika und Projekt-Basisdaten

Patientendaten	Teilnehmer
Anzahl Patienten	155
Geschlecht weiblich	40 %
Alter bei Therapiebeginn, Median	70 Jahre
Auftreten von B-Symptomen ^a	12 %
Tumorstadium (Durie & Salmon) ^a	
Stadium I	5 %
Stadium II	25 %
Stadium III	70 %
Begleiterkrankungen ^b	
mindestens eine vorhanden	70 %
Diabetes mit/ohne Endorganschäden	12 %
Polyneuropathie	4 %
Niereninsuffizienz	21 %
Nierenerkrankungen (mäßig schwer und schwer)	10 %
Charlson-Komorbiditätsscore (MW ± STD)	0,8 ± 1,1
Therapieoptionen	
Einschlusslinie	
1-line	85 %
2-line	15 %
Stammzelltransplantation	
Ja	30 %
während der Beobachtungszeit	23 %
Schlüsselsubstanzen ^c	
Bortezomib	83 %
Lenalidomid	5 %
Thalidomid	14 %

Projektdaten	Patientenbefragung (NeuroPat)	Neurologische Untersuchung (NeuroMed)
Anzahl und Zeitpunkte	11 (Baseline, 6x monatlich, anschl. 4x vierteljährlich)	7 (Baseline, 6x vierteljährlich)
Patienten in Auswertung ^c	135 [87 %]	128 [83 %]
Patienten mit Baseline-Daten (T0) ^d	100 [65 %]	108 [70 %]
Patienten mit Daten zu allen Zeitpunkten ^e	36 [23 %]	5 [3 %]
Patienten mit Daten zu mind. der Hälfte aller Zeitpunkte	112 [72 %]	73 [47 %]

^a bei Einschluss
^b Mehrfachnennungen möglich.
^c Patienten ohne auswertbare Daten haben entweder keine Fragebogen zurückgeschickt bzw. keine Untersuchung erhalten oder die Daten wurden nicht zum definierten Zeitpunkt dokumentiert und waren somit für die vergleichende Analyse nicht auswertbar.
^d Vorangestellte Sensitivitätsanalysen für NeuroPat zeigten im Verlauf keinen Unterschied zwischen Patienten, für die Fragebogendaten zu allen Zeitpunkten vorliegen, und dem Gesamtkollektiv, für das Fragebogendaten nicht durchgehend zu allen Zeitpunkten vorliegen. Für die Analyse wurden somit die auswertbaren Daten des Gesamtkollektivs herangezogen.

Schlussfolgerung

Mit diesem Projekt wurden Missempfindungen aus der Perspektive des Patienten und des behandelnden Arztes erfasst und die Ergebnisse einander gegenübergestellt. Sowohl die direkte Patientenbefragung als auch die ärztliche Untersuchung zeigen einen deutlichen Anstieg von Missempfindungen im Verlauf der Befragung. Obwohl die Ergebnisse beider Methoden stark korrelieren, berichten Patienten über Missempfindungen offenkundig früher und sensibler als diese durch die ärztliche Untersuchung messbar sind. Die Daten zeigen, dass die Wahrnehmung des Patienten eine bedeutende Rolle bei der Anamnese spielen sollte. Ein Patientenfragebogen könnte die frühe Diagnose einer potentiellen PNP erleichtern. Eine Kurzfassung des Patientenfragebogens für den Einsatz in der klinischen Routine ist in Vorbereitung.

In Zusammenarbeit mit:



Legende
 LyTox: Kürzel für Lymphatische Neoplasien und Toxizität | MM: Multiples Myelom | Mo: Monate | MW: Mittelwert | NeuroMed: Klinische Untersuchung im Rahmen des LyTox-Projektes | NeuroPat: Patientenbefragung im Rahmen des LyTox-Projektes | StD: Standardabweichung | TLN: Tumorregister Lymphatische Neoplasien

Danksagung
 Wir danken allen teilnehmenden Patienten, Ärzten und Studententeams. Das LyTox-Projekt wurde finanziell unterstützt von der Fa. Celgene GmbH, München.

DGHO Jahrestagung 2014, Hamburg
 Poster Nummer P861
 Abstract Nr. A-642-0007-00074

Potentielle Interessenskonflikte:
 keine