

Neurotoxiska sidoeffekter av cytostatika

Cytostatika-Inducerad Perifer Neuropati CIPN

Baserat på ett symposium vid

Onkologidagarna 2017

Information för personal inom sjukvård och rehabilitering

Christina Trapp Bolund

Stockholm 2017 01 30, reviderad 2019 02 12

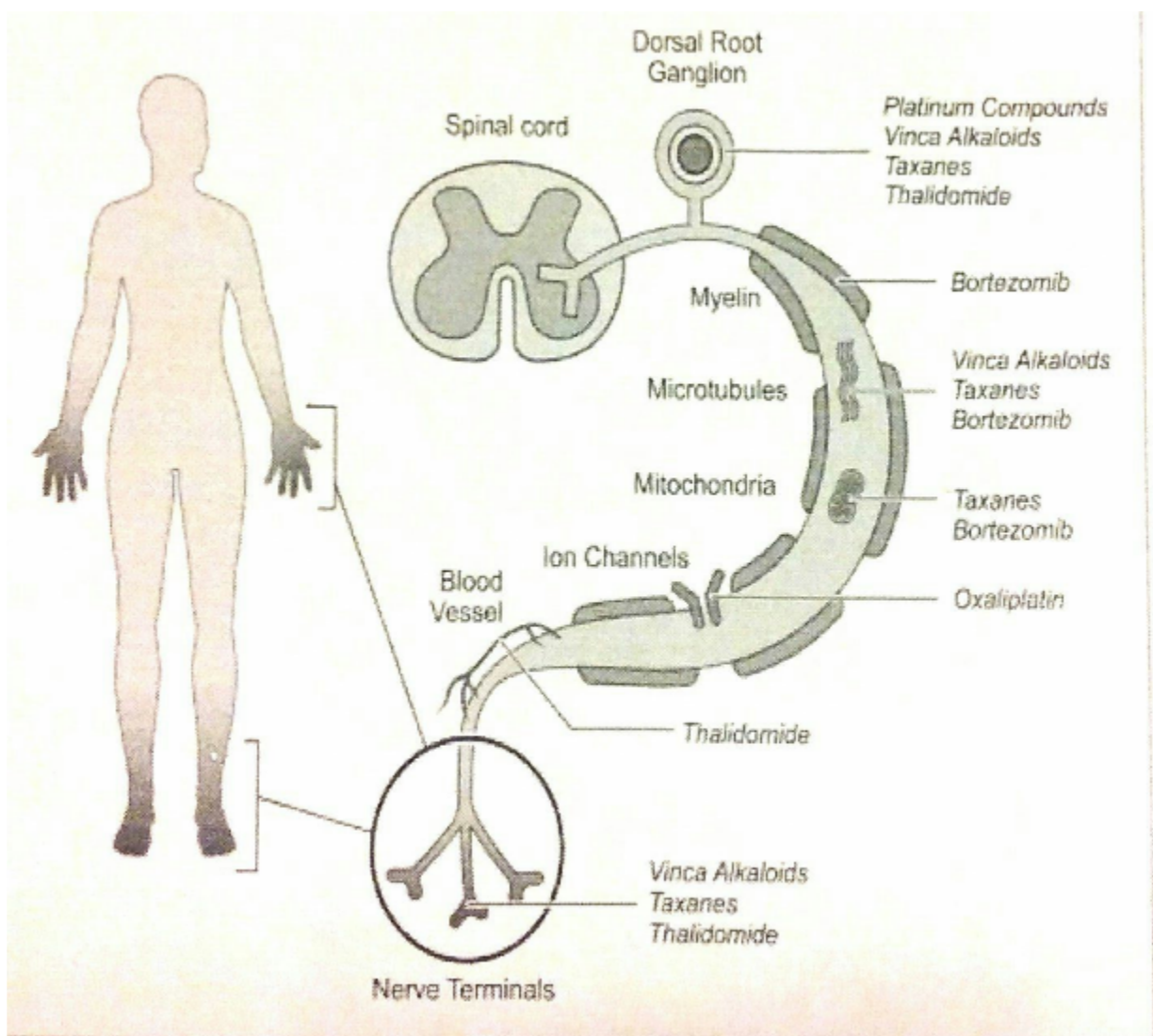


Bild från Park 2013 med tillstånd från författaren att användas i informationsbladet

Inledning

Modern cytostatikabehandling har betytt mycket gott – för patienterna och för cancersjukvården! Från 1980-talet och framåt har nya cytostatika medfört förbättrade möjligheter till långtidsöverlevnad – för vissa cancerdiagnoser, tex testikelcancer, har förändringarna varit revolutionerande. Det innebär att fokus i hela världens onkologi börjar ligga på ”quality of survivorship”, dvs att livet efter cancersjukdomen ska vara ett liv med kvalitet.

Många av de moderna behandlingstyperna har dock även avigsidor i form av nya och besvärliga biverkningar. Det gäller neurotoxiska skador på det perifera nervsystemet i form av förändrade sensoriska funktioner och smärta men också, för vissa läkemedel, motoriska störningar och påverkan på autonoma funktioner. Uppskattningar ger vid handen att 70-90% av patienter som får de aktuella läkemedlen (Tab 1) får neurologiska symtom. Samlingstermen är neurotoxiska biverkningar av cytostatika men internationellt använder man ofta termen Cytostatika-Inducerad Perifer Neuropati (CIPN).

Detta för tanken till neuropatier av annat slag: Den genetiskt överförda neuropatin Charcot-Marie-Tooth och förvärvad neuropati vid diabetes, porfyri, alkoholism, AIDS, yrkesskador pga vibration, autoimmun neuropati och symtom från tungmetallförgiftning – det är dock ännu oklart hur besläktade dessa tillstånd är. Tidigare neuropati (även subklinisk) ökar risken för neurotoxiska problem vid cytostatikabehandling.

Läget i Sverige vad gäller neurotoxiska problem, förekomst och behandling, togs upp i ett symposium vid Onkologisk Förenings vetenskapliga möte i Örebro 2017 (Bolund 2016). Där presenterades studier av förekomst, svårighetsgrad och duration av neurotoxiska symtom vid colorektal cancer (Peter Nygren Uppsala) och bröstcancer (Kristina Engvall Jönköping). Brister i dokumentation i patientjournaler av neurotoxiska symtom och funktionsbortfall (Jenny Drott, Linköping) tyder på att dessa problem behöver belysas. Därefter presenterades pågående studier av interventioner: Akupunktur (Anna Enblom Linköping), potentialen för genetisk forskning för att finna interventioner (Henrik Green Linköping) samt preliminära data från en klinisk studie av Calmangafodipir, ett möjligt förebyggande medel mot neurotoxiska biverkningar (Jacques Näsström Stockholm). Symposiet hade som mål att samla kunskap om CIPN för att spridas till sjukvårdspersonal och patienter och deras närstående. Stiftelsen SCaPa (Stockholms CancerPatienter) förvaltar en donation från familjen Ulf Eklund för förbättrad information till patienter, närstående och personal.

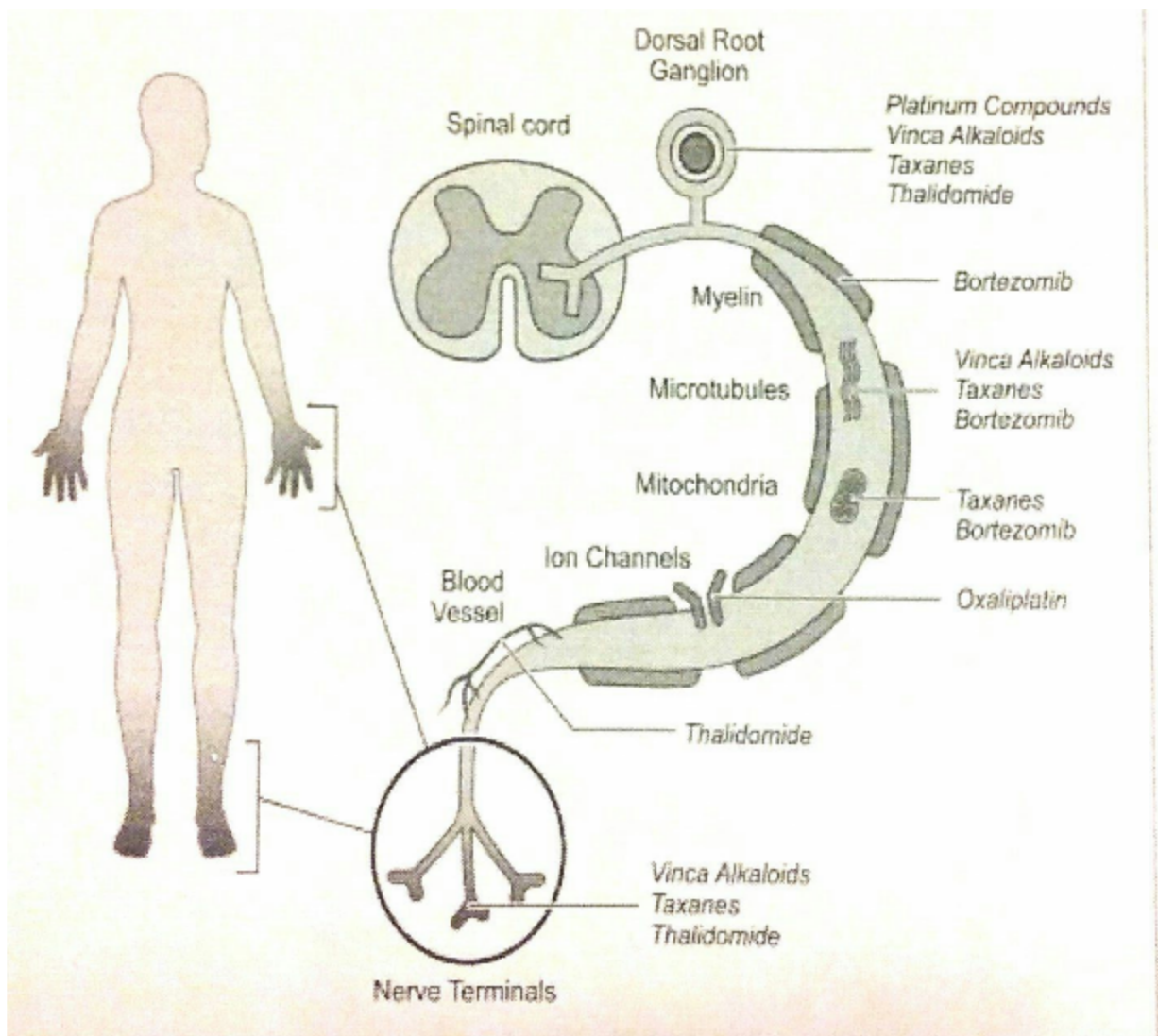
Hur uppkommer neurotoxiska biverkningar?

För cancerpatienter uppkommer perifer neuropati genom skador av vissa cytostatika i dorsala ganglier där cellkropparna för långa nervbanor är samlade. Det som är gemensamt för dessa olika läkemedel är att de inte primärt utövar sin effekt genom hämning av DNA-replikering, celledning och tillväxt utan de påverkar cytoplasma- och membranfunktioner. Olika cytostatika har delvis olika effekter: Störning av transport över cellbarriärer, störningar av bildning och nedbrytning av mikrotubuli, oxidativa reaktioner styrda av mitokondrier och nedbrytning och uppbyggnad av proteiner i proteasomen. Se tabell 1 och figur 1. Internationellt pågår mycket grundforskning och studier i djurmodeller, som kan klargöra verkningmekanismerna och därigenom öppna för nya sätt att förebygga och/eller lindra neurotoxiska skador på nervfunktioner.

Tabell 1:

Läkemedelsgrupp	Verkningsmekanism	Användningsområde
Platinum-derivat	binds till mitokondriedNA, hämmar oxidation o. cellulär transport	colorektal- testis-och taxanresistent bröst-, lung- och blåscancer
Taxaner	antitubulin, ökad omsättning av mikrotubuli	bröst- och gynekologisk cancer
Epithiloner	hämmar nedbrytning av mikrotubuli	taxanresistent bröstcancer
Vincaalkaloider	hämmar microtubuli, bla mitosspindeln	lymfom, leukemier, lungcancer
Thalidomid	microtubuliskada, hämning av signaler	myelom
Bortezomib	proteasomhämmning, mikrotubuliskada	myelom

De cellulära mekanismerna är likartade mellan cancerceller och perifera nervceller, vilket förklarar de neurotoxiska sideffekterna. Orsaken till att det är perifera nerver som skadas är att dessa cytostatika normalt inte kan passera blod-hjärn-barriären och därmed är det centrala nervsystemet skyddat. Tyngdpunkten i symtomen ligger distalt och brukar kallas vant- och sock-utbredning.



Kliniska följdverkningar

En neurologisk forskargrupp under ledning av Cavaletti (2011) har gjort viktiga insatser genom att uppmärksamma neurotoxicitet hos cancerpatienter och ge kliniska beskrivningar av de delvis gemensamma men delvis olika biverkningsmönstren för de olika läkemedelsgrupperna (Tabell 2 och appendix med faktablad) som antyder att de cellulära mekanismerna bakom neurotoxiska symtom kan vara olika för de olika läkemedelsgrupperna. Det innebär att man måste differentiera såväl information som interventioner. För vissa medel påverkas endast de långa sensoriska nervbanorna med bortfall och symtom som börjar distalt och som vid fortsatt behandling sprider sig i proximal riktning. Andra typer av kemoterapeutika ger symtom även från motoriska neuron och från autonoma delar av nervsystemet (blodtryck, tarmfunktioner). Smärta är vanlig vid vissa medel tex Vincaalkaloider, sällsynt vid andra, tex Platinumderiverade läkemedel. Därför visar vi i ett appendix faktablad med relevant klinisk information för respektive läkemedelsgrupp

Gemensamt för de neurotoxiska läkemedlen är symtom från de sensoriska banorna i de långa nerverna som försörjer händer och armar, fötter och ben, men även mun och svalg. De symtom som uppkommer beskrivs som parestesier (förändrad, obehaglig upplevelse tex myrkrypningar, vichyvattenkänsla), dysestesi (lätt beröring kan utlösa stickande eller brännande smärta), allodyni (kyla utlöser smärta), domning (bortfall av känsel för beröring och vibration), försämrad proprioception (att inte kunna lokalisera en kroppsdel utan att titta på den), försämrad balans, nervsmärta (värk eller spontana smärtstötter i avgränsade delar av extremiteterna). Kliniskt mäts sensibilitetsförändringarna enklast genom vibrationssinnet med hjälp av stämngaffel, vilket möjliggör att avgöra utbredningen, dvs hur långt sensibilitetsbortfallet har kommit i central riktning.

För vissa läkemedelsgrupper, som framför allt används inom hämatologin, tillkommer störningar i korta nervbanor (ytlig smärta, sveda i hudområden) och motoriska störningar (svaghet, kramp, droppfot) samt störda autonoma funktioner som hjärtfrekvens och blodtryck och mag- och tarmbesvär (se faktablad för Vincaalkaloider, Thalidomid och Bortezomib).

Tabell 2 Cytostatikatyper och symtommönster efter Cavaletti 2014

Platinumderivat	Akuta: köldind. Parestesier i extrem, mun, svalg Kroniska: Sensoriskt bortfall distalt i extremiteterna. Parestesier. Förlust av djup senreflex Smärta sällsynt Ökande besvär efter avslutad behandling
Taxaner	Akuta: muskel- och ledsmärta. Kroniska: Parestesier. Sensoriskt bortfall i extremit. Bortfall djup senreflex Ostadig gång och balansstörning. Smärta
Vincaalkaloider	Sensoriskt bortfall extremit. Bortfall djup senreflex Parestesier. Smärta Motoriskt bortfall – droppfot Autonoma bortfall: hypotoni, förstoppning, paralytisk ileus
Thalidomid	Milt/mod sensoriskt bortfall distalt och djup senreflex. Parestesier. Smärta.
Bortezomib	Milt/mod sens bortfall och djup senreflex. Parestesier. Svår distal smärta

Tidsförlopp och anpassning

Tidsförloppen verkar att skilja mellan de olika läkemedelsgrupperna. Platinumderivaten har en akut fas av köldinducerade parestesier i fötter och händer och ibland symtom från mun och svalg. Besvären går över inom en vecka efter varje behandling för att återkomma efter nästa behandling. Även taxaner har en fas av akut smärta 1-4 dagar efter infusion ffa i muskler och leder. Vissa studier tyder på att dessa akuta besvär är en indikator på att samma patienter har ökad tendens även till kroniska neuropatibesvär.

För samtliga medel tycks de neurologiska besvär som kommer successivt under behandlingstiden att vara kroniska i den meningen att de besvär som finns kvar mellan behandlingarna blir bestående. De börjar distalt i fingrar och tår och kan öka i omfång i central riktning för varje ny behandlingscykel. Större utbredning leder till ökande problembörda för individen. För vissa medel tillkommer fenomenet Coasting, som betyder att besvären kan öka även en tid efter avslutad behandling.

Inför varje planerad cytostatikakur görs en avstämning av hur patientens neurologiska besvär har utvecklats och ev dosjusteringar görs av behandlande läkare i enlighet med klinikens praxis. Flera studier har gjorts, som utvärderar effekter av ökat intervall mellan kurerna, förlängd infusionstid respektive sänkt läkemedelsdos och som kan ligga till grund för klinikens riktlinjer för lämpliga dosjusteringar för de olika behandlingstyperna.

Går biverkningarna över med tiden? Man har länge trott det eftersom patienter inte så ofta klagat över sina besvär vid senare uppföljning! Tidigare har man tolkat detta som läkning av skador i neuronerna med återställd nervfunktion. Det stämmer dock inte med ny forskning: Nygrens och Stefanssons studie visar att colorektalpatienters besvär finns kvar på hög nivå 6-8 år efter avslutad behandling (2016). Allt talar för att de neurologiska skadorna är bestående, vilket visas då objektiva mätmetoder med mätning av nervsignalers amplitud och hastighet används för att studera nervfunktionen (2013). Många år efter avslutad behandling av lymfom i ungdomen hade långtidsöverlevande vuxna kvarvarande neuropati med effekter på livskvaliteten (Kim 2010). Höga nivåer av neuropatibesvär och platinum cirkulerande i serum har rapporterats många år efter avslutad behandling av testiscancer (Sprauten 2012).

Den tidigare bedömda förbättringen med tid efter behandlingen beror därför sannolikt på psykisk och funktionell anpassning hos en stor andel av patienterna – men inte alla! Det kan vara så att patienter, som har klagat över sina symtom, avstår från att klaga om man uppfattar att det inte finns något som hjälper mot besvären. Det kan också finnas en form av anpassning där hjärnan hjälper till att normalisera avvikande eller obehagliga upplevelser. Ett exempel på det är att en viss grad av nytillkommet dubbelseende kan hjärnan korrigera för. En obehaglig eller irriterande sensation kan, om det inte visar sig finnas ett allvarligt hot om livsfara bakom symtomet, så småningom normaliseras och hänförs till "bakgrundsstörningarna" och påverka välbefinnandet i mindre grad.

Men att patienter lär sig att leva med de neurologiska seneffekterna innebär inte att man kan förbise dessa problem: De förlänger sjukperioden, de påverkar arbetsförmågan, de innebär ett förlängt lidande för patienterna och ställer nya krav på rehabilitering för cancersjukvården. Man har påvisat en ökad incidens av fallskador hos patienter behandlade med moderna cytostatika (Toftthagen 2014). I värsta fall kan biverkningarna leda till allvarliga risker - att behandlingen avbryts i förtid av patienten själv eller av välmenande personal med ökad risk för tumörrecidiv. Detta motverkas av god kvalitet i den medicinska informationen och återkommande avstämning mellan patienter, närstående, läkare och sjuksköterskor.

Neurologisk undersökning och mätmetoder

Det har länge saknats en vedertagen klinisk metod för rapportering och gradering av neurotoxiska skador. För samtliga neurotoxiska läkemedel gäller att försvagning eller bortfall av djupa senreflexer är ett tidigt tecken på neurotoxicitet. Det kan enkelt testas med patellarreflexen. Testning av vibrationskänsla med stämgafler ger bättre möjlighet att gradera nervfunktion och utbredning av nedsatt känsel – tidiga skador är lokaliserade i fingrar och tår och med fortsatt behandling kan skadorna sprida sig mot hand- och fotled och högre upp i central riktning (Tabell 3).

Den tidigare använda NCI-CTCAE Neuropathy Sensory Subscale har visat sig underskatta neurotoxiska skadenivåer. Den vid John Hopkins University framtagna Total Neuropathy Score (TNS) finns i 2 versioner, en för kliniskt bruk (TNSc) och en för vetenskapliga studier (TNSsci). Vetenskapligt används mätningar av nervsignalers hastighet och amplitud, vilka ingår i TNSsci-modellen. TNSc och TNSsci har validerats och har visat god reliabilitet (Cavaletti 2013).

SCALE	Grade	0	1	2	3	4
NCI-CTCAE National Cancer institute	Neuropati skala	Inga symtom	Asymtomatiskt: mild parestesi, förlust av patellarrefl	Parestesier som interfererar med ADL	Känselbortfall påverkar ADL	Invalidiserande sensoriska symtom
Total Neuropathy Score Clinical (TNSc) Johns Hopkins University	Sensoriska symtom	inga	Symtom i fingrar och tår	Symtom även i fotleder och handleder	Symtom även i knä och armbåge	Symtom ovanför knä och armbåge
	Motoriska symtom	0	Lätt nedsättning	Måttlig nedsättning	Behöver hjälp att gå och resa sig	Pares
	Autonoma symtom	0	1	2	3	4
	Vibrationskänsla	Normal	Nedsatt reaktion fingrar och tår	Nedsatt upp till fotled/handled	Nedsatt upp till knä/arm-båge	Nedsatt över knä/armbåge
	Djup senreflex	Normal	Nedsatt	Saknas	Saknas	Saknas
	Styrka	Normal	Lätt svaghet	Måttlig svaghet	Allvarlig svaghet	Paralys

Tabell 3 System för gradering av CIPN

Patientskattning av CIPN

Mått på neurotoxicitet måste i framtiden innefatta såväl objektiva mått som patientrapporterade funktionsförändringar eftersom traditionell anamnes och undersökning har underskattat såväl förekomst som grad av skador och funktionsförluster (Park et al 2013). Betydelsen av systematiska patientskattningar illustreras av en studie där kliniker hade bedömt att 12% av 85 patienter hade neurotoxiska symtom och av dessa hade 1% svår neuropati, medan 19% av patienterna själva rapporterade besvär och 56% av dessa angav svåra besvär. Två olika etablerade livskvalitetsmått har

kompletterats med CIPN-relaterade skalor: I Europa ha EORTC QLQ kompletterats med 20 frågor om neuropatibesvär CIPN20 (Postma 2005) och i USA har FACT GOG-CIPN en likartad neuropatibesvär modul (Calhoun 2003). Båda har visat god validitet och reliabilitet. Den Europeiska modellen har använts av Stefansson och Nygren (2016) och visar hög korrelation mellan neurologiska symtom och nedsatt livskvalitet efter behandling av colorektal cancer.

Genetiska skillnader

Inte alla patienter, som behandlas med kemoterapi med de presumptivt neurotoxiska medlen, får neurotoxiska biverkningar, vilket för tanken till att det kan finnas genetiska orsaker till känslighet för respektive motståndskraft mot nervskador. Det finns en genetiskt överförd neuropati Charcot-Marie-Tooths sjukdom. I en stor NCI-studie (Majihita 2014) samlades cellprover från olika patientgrupper med eller utan kända nervskador, vilket ligger till grund för fortsatta studier med fokus på vilka cellulära mekanismer som skiljer genetiskt känsliga grupper från grupper med hög motståndskraft.

Man kan tänka att man med stöd av genetiska tester skulle kunna avråda patienter med hög känslighet för neurotoxiska besvär från vissa cytostatika men det är inte huvudtanken. Dessa läkemedel är i dagens läge alltför värdefulla för patienternas överlevnad för att välja bort dem. Snarare är tanken att studera cellulära mekanismer för att hitta skillnader mellan individer med hög respektive låg neurotoxisk känslighet, vilket kan leda till framtagande av skyddande läkemedel. I Sverige är det ffa en forskargrupp omkring Henrik Green vid Linköpings universitet, som bedriver forskning omkring CIPN och genetik.

Påverkan av funktioner som behövs i det dagliga livet (ADL).

De neurologiska skadorna påverkar i varierande grad kroppsliga funktioner: Känslbortfall och nedsatt proprioception ger fumlighet i händer och fötter och risk för skador och fall. För den som arbetar med sin finmotorik eller sin handkraft ger det yrkesmässiga svårigheter och ställer krav på yrkesrehabilitering. För alla drabbas hemsysslor med matlagning och städning, hantverk eller handarbete. Bilkörning försvåras av nedsatt sensorium i händer och fötter.

Köldbärlighet ger smärta och ökade obehagliga nervsensationer i kallt väder och vid kylig inomhustemperatur. Det kan leda till praktiska problem, tex på arbetsplatsen, som måste lösas. Myrkrypningar och stickningar liksom neuropatisk smärta förbrukar mental energi och ger koncentrationssvårigheter. Förutom konsekvenser för yrkeslivet kan också familjemedlemmar påverkas med krav på förståelse och anpassning. Se patientvignetterna i patientbroschyren (Värdefulla cytostatika men....) för att se mångfalden av problem och betydelse för olika människor.

Det dagliga livet påverkas på många olika sätt: att göra morgonmål till barnen, att ta promenader, att skriva på datorn, att öppna skruvlock, att gå i trappor..... I rehabiliteringssammanhang brukar man kalla alla dessa funktioner för *ADL, Activities of Daily Life, dvs Aktiviteter i det Dagliga Livet*. Att leva med neuropati innebär stora omställningar för patienten men också för hans omgivning – familj, arbetsledning, arbetskamrater och vänner. Att steg för steg lära sig att leva med problemen är en uppgift som kräver mycket av den som är drabbad och inget som lätt kan läras ut. Det krävs både psykologisk anpassningsbarhet, nyfikenhet och stark vilja för att lyckas – och ofta en förstående partner. Se nedan vad arbetsterapeut, sjukgymnast och psykosociala resurspersoner kan göra för patient och närstående i rehabiliteringsfasen.

Psykiska reaktioner och problem

Under sjukdomen och behandlingstiden är det många förändringar, förluster och påfrestningar, som

patienter (och närstående) behöver samla all sin psykiska styrka för att klara av. De neurotoxiska problemen kommer ofta mot slutet av behandlingstiden när man ska påbörja livet efter sjukdomen. CIPN betyder: Kroppen lyder inte....Man betar sig fumligt..... Man kan inte hänga med.....Det som utgör ens självkänsla och mening med livet saknas De förändrade kroppsfunktionerna kan innebära förlust av kroppsupplevelse och identitet, fysisk ork, familjeroll, yrkesaktivitet och värdefulla upplevelser.

Det innebär att risken ökar för *depressiva reaktioner och depression*. Det bör alltså vara en del av uppföljningen under och efter behandlingen att efterhöra symtom på depression:

- Sömnsvårigheter (insomning, för tidigt uppvaknande med ångest och dålig sömnkvalitet)
- Förändrad dygnsrytm (morgonångest, initiativlöshet och dålig aptit på morgon och förmiddag)
- Sänkt koncentraionsförmåga och närminne
- Försämrad självkänsla (självanklagelser, skuld känslor, bristande energi och lust till aktiviteter)
- Förlust av meningsupplevelse och lust att leva, dödsönskningar och självmordstankar.

Även vid relativt mild depression behövs insomningsmedel och en återkommande samtalskontakt för att inte tappa tid och kraft till att ta itu med livet med och vid sidan av sjukdomen. Ofta används antidepressiv medicinering med sk selektiva serotoninåterupptagsmedel men för den patientgrupp som har neurotoxiska besvär bör valet i första hand bli Duloxetin, Mirtazapin eller Venlafaxin, som har bredare effekt på olika neuropeptider och har viss effekt också på de neurologiska symtomen. Vid svårare depression behövs förutom samtalsstöd också kontakt med psykiater för att hela arsenalen av depressionsbehandling kan behöva komma till användning.

Livskvalitet vid neuropati

har studerats av flera forskargrupper och visar en hög korrelation mellan kvarstående neurologiska problem, ADL-problem och sänkt livskvalitet (Mols 2014). Se också den svenska studien av Stefansson och Nygren (Acta Onc 2016) som visar en hög frekvens av neurotoxiska besvär och nedsatt livskvalitet även många år efter avslutad kemoterapi. Där liksom vid flertalet onkologiska centra i Europa används vanligen EORTC QLQ 36-metoden för livskvalitetsmätning, numera kompletterad med en skala för neurotoxiska besvär CIPN20.

Arbetsliv/FK

Sjukvården och hela samhället är inställt på så tidig återgång till arbete som möjligt efter sjukdom och behandling. Här betyder de neurotoxiska besvären ett hinder, som kräver anpassning av arbetssituation och anpassning till i vilken takt de neurologiska besvären kan bli hanterbara. När besvären utgör hinder för yrkesarbete krävs insatser av ett rehabiliteringsteam hos arbetsgivaren eller i sjukvården - kontakt kan fås via kontaktsjuksköterska eller kurator på den klinik som sköter behandling och uppföljning.

Dokumentation av neurotoxiska symtom och funktionellt status

(läkare och kontaktsjuksköterska)

Information, dokumentation och patientenkäter om biverkningar kan ibland uppfattas som en börda, något som belastar personalen och oroar patienterna i onödan. Jenny Drott har i sina studier av dokumentation av neurotoxicitet visat stora brister, vilket gör att forskning om CIPN genom journalstudier försvåras. Att före och under behandling noggrant dokumentera kliniska tecken på CIPN ger ökad trygghet för patienter och personal. Inom livskvalitetsforskningen har det visat sig att relevanta frågor till patienten, antingen det är muntligt, skriftligt eller elektroniskt, upplevs positivt, inte belastande! Differentiering av neurologiska symtom är viktigt och upplevs av patienten som ett genuint intresse för deras problem. Här är TNSc skalan (tabell 3) en bra metod för att följa den

ackumulerade skadenivån. TNSsci med neurologiska instrumentella mätmetoder för att mäta nervsignalers styrka och hastighet är relevant för vetenskapliga studier.

Nedan följer ett förslag till klinisk bedömning och psykosocial samverkan mellan patient, kontaktsjuksköterska och behandlande läkare, som kan omvandlas till en journalmall efter lokal anpassning:

Före behandlingsstart:

Anamnes: Tidigare neuropati (diabetes, alkoholskada.....)

Neurologiskt status: Neurologisk undersökning med vibrationstest och dokumentation av utgångsläge med TNSc.

Patientskattningsformulär tex EORTC QLQ -CIPN20.

Samtal om fysiskt och psykiskt utgångsläge, arbetsliv och familjesituation.

Under pågående behandling - inför nästa behandling:

Samtal om patientens upplevda besvär o/e förändringar av ADL-funktioner.

Neurologiskt status: Patellarreflex, vibrationstest och dokumentation med TNSc

Patientskattningsformulär tex EORTC QLQ-CIPN20.

Samtal om funktionella problem, sociala konsekvenser och psykiska besvär.

Samtal om alternativ vad gäller kemoterapi (fortsatt beh, förlängd behandlingduration, sänkt dosering, förlängt intervall mellan kurer....)

Beslut angående fortsatt behandling eller avbrytande av behandling ska vila på klinikens riktlinjer eller vid kliniska studier på studiespecifika anvisningar. Dosreduktioner bör följa en plan med mål att minimera patienternas symtombörda och att inte äventyra den antitumoral effekten.

Vid avslutning av kemoterapi

Samtal om aktuellt välbefinnande, problem och behandlingstiden

Neurologiskt status

Patientskattningsformulär tex EORTC QLQ -Cipn20.

Samtal om kvarstående neurotoxiska symtom och livskvalitet

Planering av fortsatt uppföljning med fokus på neurotoxiska symtom och funktion och behov av rehabiliteringsinsatser

Remiss till sjukgymnast o/e arbetsterapeut eller rehabiliteringsenhet

Behandling och rehabilitering vid neurotoxiska besvär

Sedan de neurotoxiska biverkningarna började dyka upp på 1990-talet har en mångfald olika läkemedel och behandlingstyper prövats – en del hämtade från diabetesvården, en del från neurologin och vissa utgående från den alternativa floran av antioxidanter och vitaminer. En bred klinisk utvärdering av drygt 20 olika behandlingstyper gjordes i en multicenterstudie omkring 2010 av NCI i USA (Majithia 2014) och det visade sig att endast en behandling, nämligen med det antidepressiva medlet Duloxetine (Cymbalta) och i lägre grad andra antidepressiva medel visade statistiskt säkerställd brett verkande antidepressiva måttlig effekt på neurotoxisk smärta. Ingen behandling som gavs i syfte att skydda nervsystemet hade någon effekt på neuropatibesvär efter kemoterapi.

När dessa resultat blev kända utformade en arbetsgrupp inom American Society of Clinical Oncology ett consensusbaserat beslut för den amerikanska cancersjukvården: Inga läkemedel har ännu visat sig förebygga CIPN. Vid uppkomna neurotoxiska symtom har vissa antidepressiva medel effekt. Nya presumptiva läkemedel eller behandlingar bör ej införas utanför kliniska studier (Hershman 2014).

Detta föreslogs också gälla i Sverige i samband med Symposiet om neurotoxicitet vid Svensk Onkologisk Förenings vårmöte i Örebro 2017.

Medicinsk behandling av neuropati kan ha olika syfte:

1. Prevention: Att skydda det perifera nervsystemet från den toxiska effekten av kemoterapeutika
2. Behandling: Att bota eller lindra de uppkomna neurotoxiska skadorna.
3. Rehabilitering: Att minska problembördan, konstatera och förluster och stödja återgång till det vanliga livet

1. Förebyggande behandling i samband med kemoterapi

En klinisk studie pågår i Sverige, där den skyddande effekten av läkemedlet Calmangafodipir utvärderas i kliniska provningar. En fas II-studie med lovande resultat har publicerats (Glimelius 2018)

2. Symtomlindring

Symtomlindrande medel vid neuropatisk smärta.

Opioider och antiinflammatoriska medel är ej verksamma och är kontraindicerade.

Paracetamol i doser om 0,5-1g x 3-4 kan ges vid smärta under det akuta skedet och vid behov under rehabiliteringsskedet.

Lugnande medel tex bensodiazepiner kan användas selektivt och med uppföljning. De kan ge förbättrad koncentration och välbefinnande för att underlätta tex måltider och social samvaro.

Kortverkande insomningsmedel kan användas med uppföljning av effekter för sömn och ork.

Antidepressiva kan insättas, vanligen som kvällsmedicinering med brett verkande medel (med effekt på flera olika neuropeptider): Duloxetin, Mirtazapin och Venlafaxin är de antidepressiva medel, som också visat viss aktivitet mot de neurotoxiska symtomen. De behöver smygas in för att minska risken för insättningsbesvär i form av somatiska sidoeffekter och/eller ökning av depressiva symtom. Till en början ges de antidepressiva medlen i halv grunddosering med ökning av dosen var 3e-4e dygn i samband med återkommande samtal eller telefonkontakt. Många studier pågår i världen men även svenska studier behöver göras!

Varmvattenträning De akuta smärtor och obehag som köldinducerade myrkröppningar och smärta utgör under pågående kemoterapi med Platinumderivat och taxaner kan lindras av sjukgymnastledd träning i varmvattenbassäng. Symtomlindring och kvarstående välbefinnande kvarstår under begränsad tid, 1-2 dygn varför den bör erbjudas patienter ca 2-3 gånger under första veckan efter behandling. Detta är klinisk erfarenhet under 15 år vid Onkologiskt Rehabiliteringscentrum vid Karolinska Universitetssjukhuset men har ännu ej vetenskapligt stöd.

3. Rehabilitering

Fysisk rehabilitering Nationellt vårdprogram för cancerrehabilitering (2017) rekommenderar fysisk träning som det främsta medlet att må bra såväl under behandlingstiden som för att återhämta sig efter cancerbehandling. För den stora grupp cancerpatienter som har neuropatisymtom försvåras eller omöjliggörs träning pga svårigheter att styra kroppen och hålla balansen. Det innebär risk för skador om cancerpatienter med neurotoxiska symtom uppmanas till träning utan att få realistiskt med stöd och instruktion av sjukgymnast och arbetsterapeut.

Fysisk träning med mål av förbättrad kondition och styrka är möjlig om särskilt fokus och anpassning till sensibilitetsbortfall och balanssvårigheter görs. Det har utvärderats i en genomgång av 5 studier av Duregon (2018). Det visar god effect av fysisk träning av styrka, kondition och balans med

utrustning och metodik som minskar skaderisken vid neuropati. Andra studier har kombinerat sedvanlig konditions- och styrketräning med somatoneuromotoriska övningar för att hitta nya sätt att använda kroppen.

Sjukgymnastkontakt bör ordnas för råd om hur träning post cancer ska läggas upp. För alla bör råd ges för vad som skall undvikas med tanke på balansstörning och känselbortfall. För många patienter med neuropati kan träning i varmvattenbassäng vara att föredra såväl för konditions- som styrketräning. Det varma vattnet ger symtomlindring och underlättar balansen, vilket underlättar och minskar risken för skador. Det finns all anledning att i kliniska studier av träning undersöka effekter och livskvalitet för den berörda patientgruppen av bassängträning.

Vid ADL-problem behövs ofta praktiska hjälpmedel som kan utprovas i kontakt med arbetsterapeut eller sjuksköterska med inriktning på rehabilitering och hjälpmedel.

Neuropati-skola, dvs gruppverksamhet med information om neurotoxiska symtom och hur de påverkar ADL, familjeliv och arbetsliv med information och möjligheter att diskutera och få och ge ömsesidigt stöd och därmed hur funktionsförlusterna kan minimeras genom compensation, träning och hjälpmedel. Ömsesidigt stöd och lärande från medpatienter är vinster som också ger inspiration och förbättrad självkänsla. Närstående kan behöva egen gruppverksamhet få hjälp eller delta i patientgrupperna. Det finns pilotförsök men inte ännu någon publikation om detta.

Psykosocialt stöd och rehabilitering

För att hitta rätt i livet under och efter cancersjukdom kan det behövas stöd och sakkunniga råd. Som patient eller anhörig måste man ibland aktivt efterfråga någon av följande hälsoprofessioner:

Kurator – som kan förmedla kontakter för rehabilitering och vara stöd i förhandlingar med arbetsgivare och försäkringskassa

Psykosocial sjuksköterska – som har erfarenhet av tidig rehabilitering och hur man kan få hjälp eller hitta sina egna lösningar

Fysioterapeut – som kan ta ställning till problemen och visa hur man kan träna upp kroppen utan att riskera nya skador

Arbetsterapeut- som kan ge anvisning om hjälpmedel och anpassning till olika sysslor och arbetsuppgifter

Psykiater- som behövs när de psykiska svårigheterna blir för tunga. Både medicinering och anpassad sjukskrivning kan behövas under rehabiliteringsfasen.

Hopp, möjligheter och utmaningar inför framtiden

Grundforskning, djurmodellstudier, genetisk och klinisk forskning pågår med hög intensitet och med hopp om att man ska förstå mekanismerna bakom neurotoxicitet. Målet är att hitta medel som kan skydda nervsystemet eller som kan lindra eller bota uppkommen neuropati. Klinisk forskning bedrivs också och börjar visa hoppande resultat:

1. Calmangafodipir, ett derivat av ett tidigare registrerat röntgenkontrastmedel, har framtagits för dess effekt mot superreaktiva syremolekyler. Det har visat sig skydda mot vävnadsskador vid myocardininfarkt, vid leverskador pga läkemedelsförgiftning och vid cytostatikainducerade neurotoxiska skador. Kliniska studier pågår (Glimelius 2018).
2. "Scrambler therapy" kallas en metod, där nerver ovanför skadan stimuleras med starka elektriska signaler. Metoden har utprovats för krigsskadade patienter med neuropatisk

smärta i USA. I försök med behandling av cytostatika-inducerad neuropatismärta i en fas II-studie var resultaten hoppningivande (Loprinzi 2018)

3. Duloxetine, Mirtazapin och Venlafaxin (breda antidepressiva) kan användas kliniskt. Det är dock viktigt att utvärdering av effekter på neuropatisymtom och livskvalitet görs i kliniska kontrollerade studier i Sverige.
4. Fysisk träning i varmvattenbassäng har erfarenhetsmässigt en viktig plats i behandlingen av patienter med neuropati. Kliniska studier bör göras för att evidensbasera värdet av träning i varmvattenbassäng för patienter med neurotoxiska besvär under och efter kemoterapi.
5. Fysioterapi med inriktning på de speciella behov som patienter med neuropatisymtom har behöver utvecklas med syfte på symtomlindring, funktionsförbättring, kondition, styrka och livskvalitet. Studier i Tyskland har visat positiva resultat. Även här behövs kliniska studier
6. Akupunktur ingår i behandling vid vissa enheter för rehabilitering. Det vetenskapliga värdet måste prövas i större kontrollerade studier.
7. Biofeedback som en psykoterapeutisk metod har använts i USA för psykosomatiska tillstånd. I Sverige har det tidigare använts vid psykosomatiska tillstånd tex spänningssmärter, hjärtklappning och stress. Neurofeedback skulle kunna visa sig vara en väg till symtomkontroll och förbättrad livskvalitet för de patienter som inte på egen hand hittar sitt sätt att anpassa sig till neuropati. I en liten randomiserad studie vid MD Anderson Hospital var resultaten hoppningivande såväl vad gäller smärtreduktion, lindring av andra symtom som förbättrad livskvalitet (Prinsloo 2018).
8. Cannabinoider hör till de substanser som i djurförsök haft positiva effekter. I begränsad omfattning har det testats på människor för dess ev effekt på neuropatiska symtom. En munhålespray (Sativex) är registrerat i Sverige mot spasticitet vid MS-sjukdom (Kieseritzsky 2015). Metoden bör prövas i kontrollerade studier innan den används inom onkologin.
9. Genetisk forskning kan visa verksamma sätt att motverka de neurotoxiska mekanismerna vid cytostatikabehandling, där internationellt forskningssamarbete kan påskynda lösningar.
10. Kliniska randomiserade försök bör göras med Neuropati-skola, information och erfarenheter, kombinerad med fysisk träning och neurofeedback med livskvalitet som mätbart mål.

Slutord

Parallellt med arbetet med denna personalinformation har en informationsbroschyr riktad till patienter och närstående färdigställt: "Värdefulla cytostatika – men med neurologiska biverkningar". Man hittar den tillsammans med denna Personalinformation på SCaPas hemsida: www.sthmlanscancerpatienter.se

Vi hoppas att denna sammanställning ska sprida kunskapen om de neurotoxiska problemen runt om i vården. Det är ett viktigt steg om cancerpatienter och deras närstående kan mötas av "sakkunnigt och nyfiket lyssnande" när de träffar personal för uppföljning och rehabilitering – var dessa möten nu och i framtiden än kommer att äga rum. Insatser behövs också för att bygga upp goda behandlingsrutiner genom utvecklingsarbete och forskning.

Man har länge sagt att rehabilitering ska börja tidigt, redan när behandlingen startar. Det innebär ett hoppfullt budskap – det finns ett liv efter sjukdomen! Det innebär också ett krav på att rehabilitering ska finnas hos de behandlande specialistklinikerna.

Även om insatserna för förbättrad livskvalitet startar tidigt är det viktigt att de också får fortsätta så länge det behövs. Därför behöver kunskapen om konsekvenser av modern cancerbehandling spridas långt utanför specialistklinikerna och bidra till utveckling av rehabiliteringstänkande och optimism.

Förhoppningsvis kommer forskning och utveckling att skapa nya möjligheter att förebygga och behandla neurotoxiska symtomen. Samtidigt lever många med sina symtom i decennier och därför kommer "Quality of survival" fortsätta att vara en utmaning.

Självklart ska vi inom SCaPa att försöka följa med i utvecklingen och revidera texten. Alla synpunkter, förslag och bidrag till det arbetet kommer tacksamt att tas till vara!

Adress: christina.trapp@telia.com

Referenser

Bolund C et al Onkologidagarna 2017: Neurotox på programmet. Svensk Onkologi 2016; 3:29-30

Calhoun EA et al Psychometric evaluation of the Functional assessment of cancer therapy. Intern Gynecol Cancer 2003; 13: 741-48

Cavaletti G, P. Alberti P, Marmiroli P. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity in the era of pharmacogenomics. Lancet Oncol 2011; 12: 1151-1161.

Cavaletti G et al. The chemotherapy-induced peripheral neuropathy outcome measures standardization study: from consensus to the first validity and reliability findings. Ann. Oncol. 2013; 24: 454-462

Drott J Neurotoxic side effects and impact on daily life in patients with colorectal cancer with adjuvant oxaliplatin-based chemotherapy. 2018. Linköping University Medical Dissertations no. 1590

Drott J, Börjesson S et al Oxaliplatin-induced neurotoxic side effects and their impact on daily activities: a longitudinal study among patients with colorectal cancer. Acc. för publicering i Cancer Nursing 2018

Duregon F et al. Effects of exercise on cancer patients suffering chemotherapy-induced peripheral neuropathy undergoing treatment: a systematic review. Crit.Rev. Oncol. Hematol. 2018; 121:90-100

Glimelius B et al. Persistent prevention of oxaliplatin-induced peripheral neuropathy using calmagafodipir(PledOx): a placebo-controlled randomized phase II study (PLIANT). Acta Oncol 2018, 57(3), 393-402

Green H in Appelaniz-Ruiz et al. Targeted sequencing reveals low-frequency variants in EPHA genes as markers of paclitaxel-induced peripheral neuropathy. Clinical Cancer Research 2017; 23: 1227-1235

Hershman DL et al Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancer. American Society of Clinical Oncology: Clinical practice guideline. J Clin Oncol.2014; 32(18):1941-1967

Kieseritzsky F et al "Fler läkare bör känna till att medicinsk cannabis är godkänd". Dagens Medicin 2015 05 21

Loprinzi C et al Scrambler Therapy for established chemotherapy-induced neuropathy: A randomized phase II trial 2018, ASCO meeting, J Clin Oncol 2018; 36 abstr 10016

Majithia N, Temkin S, Ruddy K, Beutler A, Hershman DL, Loprinzi C. National Cancer Institute-supported chemotherapy-induced peripheral neuropathy trials: Outcomes and lessons. Support Care Cancer 2016; 24:1439-144

Mols F, Beijers T, Lemmens V. et al Chemotherapy-induced neuropathy and its association with quality of life among 2-11 year colorectal cancer survivors: results from the population-based PROFILES registry. J Clin Oncol 2013; 31:2699-2707

Nationellt vårdprogram Cancerrehabilitering April 2017. Laddas ner från www.cancercentrum.se

Park S et al Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: A critical analysis CA: A Cancer Journal for Clinicians 2013;63: 419-437

Postma T, Aaronson N 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

Poupon L et al Minimizing Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: Preclinical and clinical development of new perspectives *Expert opinions on drug safety* 14(8) 1269-1282, 2015

Prinsloo S, Cohen L The long-term impact of neurofeedback on symptom burden and interference in patients with chronic chemotherapy-induced neuropathy: Analysis of a randomized controlled clinical trial. *J pain and symptom management* 2018; 55:1276-85

Sprauten M et al Impact of long-term serum platinum concentration on neuro- and ototoxicity in cisplatin-treated survivors of testicular cancer. *J Clin.Oncol.*2012; 30:300-307

Stefansson M, Nygren P. Oxaliplatin added to fluoropyrimidine for adjuvant treatment of colorectal cancer is associated with long-term impairment of peripheral nerve sensory function and quality of life. *Acta Oncol.* 2016; 55: 1227-123

Toftthagen C, Overcash J, Kip K. Falls in persons with chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Support Care Cancer.*2011;20(3):583–589. doi:10.1007/s00520-011-1127-7.

Appendix

Faktablad med läkemedelsspecifik information och symtombilder

Faktablad 1

Taxaner (Paclitaxel, Docetaxel) och Epithilon

Grupp av läkemedel med ursprung i Idegren (Taxus) som verkar som antitubuliner genom att binda till proteiner i mikrotubuli. Risk för neuropati efter kumulativ dos > 300mg/m² Höga singeldoser och hög infusionshastighet (1-3 tim) ger mer neuropatibesvär än låga doser och låg infusionshastighet (24 tim jämfört med 1-3 tim).

1. Akut smärtsyndrom 1-4 d efter taxaninfusion: Myalgi och artralgi. Graden av akuta symtom brukar vara korrelerade till svårighetsgraden av sena besvär.
2. De sk kroniska neuropatisymtomen kommer vid ökande kumulativ dos med symmetrisk distal neuropati med dysestesi, parestesier och förlust av alla sensoriska funktioner. Nedsatt/bortfall av djupa senreflexer och vibrationssinne med början distalt och vid ökande kumulativ dos allt högre i central riktning.
3. Ostadig gång pga förlust av sensibilitet och proprioception
4. Svaghet i armar och ben (vanligen måttligt motoriskt bortfall)
5. Balansrubbingar

Sena kvarstående symtom: 39% har kvarstående objektiva neuroloiska nedsättningar vid 3 år efter avslutade behandling . Hälften av pat med taxaninducerade sensoriska besvär hade förbättrad funktion efter 9 månade men 41% hade kvarstående besvär. Patientskattningar och neurologiska mätningar visade höga andelar 67-resp 80% av patienterna ett år efter beh av låggradig bröstcancer. Kvarstående balansrubbingar finns också kvar efter många år.

Epithiloner som vid taxanbehandling men mindre neuropatisk smärta;

snabbare återhämtning (?)

Faktablad 2

Platinum-derivat

Oxaliplatin Neuropatier hög svårighetsgrad, vilket kan leda till dödsfall och ökad risk för recidiv.

Verkningsmekanismer: Ansamlas i dorsala rotganglier. Påverkar oxidativa processer och transporter i övre cellväggar. De akuta neuropatibesvärerna hänger samman med störning av intra- och intercellulär transport (den sk Na-pumpen)

Akuta symtom Kommer under eller kort efter infusion av oxaliplatin, går över inom en vecka. 85-95% av alla pat drabbas med

- köldinducerad domning, parestesier och smärtor (mun, svalg, armar, ben)
- motoriska störningar: fascikulationer, svalgpares

Kroniska symtom vid ökande kumulativ dos: vid doser >800 mg/m² hos upp till 50% av patienterna

- förlust av djupa senreflexer och vibrationssinne med början distalt och vid fortsatt behandling risk för spridning i proximal riktning
- distal förlust av alla sensoriska kvaliteter, fötter först och händer sedan; vid hög kumulativ dos sprider sig de sensoriska symtomen proximalt

Neuropatisk smärta sällsynt

Coasting: symtomen ökar och kan tillkomma även efter avslutad behandling. 2 tim 19% resr 6 tim 6% av pat fick neuropati.

Symtomlindring.: Det är framför allt genom dosjustering som symtombördan kan minskas, samtidigt som det gäller att inte allvarligt försämra den antitumoral effekten.

Cisplatin ger neurotoxiska besvär vid kumulativa doser över 350mg/m². Tidiga tecken är domning och parestesier, förlust av djupa senreflexer och senare tillkomst av förlust av proprioception. Efter en cykel Bleomycin, etoposid och cisplatinum 20Mg/m² hade 5 % neurotoxiska symtom, efter 3 cykler hos 20 % och efter 4 cykler var det 37% som hade CIPN och som hade kvar besvärerna 2 år senare. Coasting är vanligt – symtomen förvärras efter avslutad behandling och nya symtom kan tillkomma.

Kronisk CIPN fanns hos 80% enligt mätningar medan vid klinisk bedömning fann man cirka 20% av pat nmed svåra besvär. Diskrepansen beror troligen på adaptation hos patienterna. Noterbart är att Cisplatin finns cirkulerande i blodet och i mononukleära celler ännu 20 år efter avslutad behandling och blodkoncentrationen var significant korrelerad till svårighetsgraden av neurotoxiska skador.

OBS Cisplatin interfererar med Litium-behandling för behandling av bipolär sjukdom och kan ge mycket akuta försämringar av depression eller maniska tillstånd. Viktigt att efterhöra vilka övriga läkemedel patienten tar – kontinuerligt eller periodvis och etablera en kontakt med den psykiatriska behandlingsansvariga.

Faktablad 3

Vincaalkaloider (Vincristine, Vinblastine framställda från Vinca, Vintergröna) hör till gruppen antitubuliner och är den läkemedelsgrupp, där CIPN tidigt upptäcktes med vetenskapliga rapporter redan under 1970-talet.

Vincristine används inom hämatologin och den pediatrika onkologin för nonHodgkin-lymfom och lymfoblastleukemier. Vinblastin används vid Hodgkinlymfom och viss lungcancer och hjärncancer.

Verkningsmekanismer: 1. Vincaalkaloiderna binds till nervceller i det dorsala rot-gangliet och påverkare tubulistrukturen med störd funktion så att mikrotubuli i mitospindel inte fungerar 2. Mikrotubuli i långa sensoriska, motoriska och autonoma nervfibrer störs 3. Distala nerv-terminaler skadas, vilket ger brännande, stickande smärta.

Kliniska symptom under och/eller efter avslutad behandling

1. Nedsättning - förlust av djupa senreflexer
2. Tidigt symptom: Parestesier i händer först och fötter vid fortsatt behandling
3. Påverkan på långa nervbanor med nedsatt känsel för beröring, stick och vibration + dysestesi
4. Små distala nerver påverkas med ytlig brännande och stickande smärta i fingrar, tår och fotsulor.
5. Nedsatt proprioception – fumlighet, ostadig gång och balansstörningar
6. Påverkan på motoriska neuron med mukelsvaghet störd finmotorik i handen och droppfot
7. Påverkan på autonoma nervsystemet med låg puls, ortostatisk hypotoni, förstoppning, blåspares och paralytisk ileus

Förlopp: Startar vid en kumulativ dos av 2-6 mg/m². Högre singeldoser än 2 mg/m² gav mer neurotoxiska symptom. Coasting förekommer hos 30% av patienterna med ökande symptom efter avslutad behandling.

Historiskt har symtomen, såväl sensoriska som motoriska och autonomt har tätt sig reversibla. I och med skapandet av patientskattade symptom såg man kvarstående problem hos 34% vid 3 år och svåra symptom hos 14% 9 år efter avslutad behandling. Barn som behandlats för lymfatisk leukemi hade vid 7-årsuppföljning 30% neuropatiproblem, verifierade med objektiva mätningar. Patienter med kvarstående neuropati efter behandling för B-cellslymfom hade lägre skattad livskvalitet än de utan.

OBS 1: I sällsynta fall där patienter fått mycket svåra akuta neurotoxiska reaktioner har det visat sig ligga en tidigare inte känd genetisk neuropati av typ Charcot-Marie-Tooth bakom.

OBS 2: . Anti svamp-läkemedel av azol-typ är kontraindicerade pga hämning av nedbrytningen av Vincristine.

Symtomlindring Behandlingen behöver inte utsättas annat än vid de mest akuta symtomen men behandlingens intensitet kan sänkas genom lägre singeldoser, lägre infusionshastighet eller längre tid mellan behandlingarna.

Rehabilitering: Vid kall väderlek kan symtomen förvärras och träning/rehabilitering i varmvattenbassäng kan ge såväl lindring som bibehållen styrka och kondition. Arbetsterapeut kan behövas för att underlätta vid nedsatt handstyrka och proprioception samt vid begynnande droppfot.

Faktablad 4

Thalidomid används företrädesvis vid myelom. Neurotoxiska besvär är vanliga och man brukar uppge att 83% av patienterna lider av svårare grader av neuropati och leder ofta till för tidigt avslutande av behandlingen. Långa nervbanor drabbas som vid övriga neurotoxiska regimer. Men också korta nerver som står för yttlig sensibilitet och kan ge neuropatisk smärta av typ brännande och svidande smärta i begränsade hudpartier.

1. Förlust av djupa senreflexer
2. Distala sensoriska symtom: parestesier och domning i händer (först) och fötter (senare)
3. Motoriska symtom: svaghet och muskelkramper
4. Neuropatisk smärta i händer och fötter.
5. Yttlig smärta i handflator och fotsulor, fingrar och tår

Förlopp: Även med extremt låga doser innebär lång tids kontakt med Thalidomid hög risk för neurotoxiska skador. En behandling under 1 år ger neurotoxiska skador hos 75% av patienterna och hälften av dessa har svåra grader av neuropati. Det minskar behovet av dosreduktion. Det är oklart hur hög den sena problemnivån är och i vilken grad rehabilitering är indicerad.

Symtomlindring: Behandlingen behöver inte utsättas annat än vid de mest akuta symtomen men behandlingens intensitet kan sänkas genom lägre singeldoser, lägre infusionshastighet eller längre tid mellan behandlingarna.

Rehabilitering: Vid kall väderlek kan symtomen förvärras och träning/rehabilitering i varmvattenbassäng kan ge såväl lindring som bibehållen styrka och kondition. Arbetsterapeut kan behövas för att underlätta vid nedsatt handstyrka och proprioception samt vid begynnande droppfot.

En analog drog *Lenalidomid* ger lägre incidens av CIPN medan den hämatologiska toxiciteten är högre.

Bortezomib är en proteosom-hämmare, dvs interfererar med intracellulär nedbrytning av proteiner och hämmar också myeliniseringen av nervbanorna, Används vid myelom. Flera analoger är under klinisk prövning. Vid sidan om de långa sensoriska nervbanorna drabbas också korta nervbanor, vilket leder till brännande, svidande smärta i fotsulor och tår.

1. Nedsatt/bortfall av djupa senreflexer
2. Distal påverkan av sensoriska funktioner ffa i ben och fötter.
3. Svår neuropatisk smärta
4. Små nervfibrer drabbas drabbas med svidande smärta i fotsulor och tår.
5. Autonoma nervfunktioner (hypotension, sänkt hjärtrytm, försenad tömning av magsäcken)
6. Demyeliniserande neuropati (liknar immun-medierad immunopati).

Förlopp och dosering: Kumulativ risk ökar från 16 mg/m² till 45 mg/m² men ökning därutöver gav ej högre neurotoxiska besvär. Dosintensitet är en riskfaktor: dosering 2 ggr/v gav 28% neurotoxicitet, jämfört med 1 g/v som gav 8% neurotoxicitet. Singeldoser > 1.0 mg/m² ger mindre neurotoxicitet (21%) jämfört med 1,3 mg/m² (37%).

Symtomlindring: Dosreduktion ger lägre frekvens av långtidsproblem, 47% jämfört med 68%.