

Progressive multifokale Leukenzephalopathie

Erhöhtes Risiko bei langer Natalizumab-Therapie und positivem JCV-Antikörperstatus

Das Risiko einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) bei Behandlung mit Natalizumab ist im Allgemeinen gering. Es steigt jedoch deutlich bei Patienten mit positivem JC-Virus-Antikörpernachweis, vorheriger immunsuppressiver Therapie und bei einer länger als zwei Jahre dauernden Natalizumab-Behandlung. Dies ergab eine Analyse von Daten aus Postmarketing-Untersuchungen, klinischen Studien und einem schwedischen Register.

Die progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) ist eine gefürchtete Komplikation bei der Behandlung von Patienten mit Natalizumab (Tysabri®). In einer Analyse der Herstellerfirma wurde nun das PML-Risiko von Patienten mit multipler Sklerose (MS) in Abhängigkeit von verschiedenen Risikofaktoren quantifiziert. Weil die PML selten auftritt, wurden für die Analyse Daten aus unterschiedlichen Quellen verwendet, und zwar aus Postmarketing-Untersuchungen, klinischen Studien und einem unabhängigen schwedischen Register. Untersucht wurde, ob die Häufigkeit der PML mit dem Vorliegen von Antikörpern gegen das JC-Virus, mit einer früheren Immunsuppressiva-Behandlung und mit der Behandlungsdauer (1 bis 24 Mona-

te versus 25 bis 48 Monate) assoziiert war. Zum Zeitpunkt der Analyse Ende Februar 2012 waren weltweit 212 bestätigte Fälle einer PML unter Natalizumab-Therapie bekannt. 99 571 Patienten waren mit Natalizumab behandelt worden, was 209 123 Patientenjahren und einer PML-Inzidenz von 2,1 Fällen/1 000 Patienten entsprach. Das PML-Risiko war umso höher, je länger die Patienten mit Natalizumab therapiert worden waren. Zudem waren Patienten mit PML zuvor häufiger mit Immunsuppressiva behandelt worden, als Patienten ohne PML. Zwischen der Dauer der immunsuppressiven Therapie und der Pause zwischen Immunsuppressiva- und Natalizumab-Behandlung ließ sich jedoch kein Zusammenhang mit der PML-Häufigkeit erkennen.

Tab. 1. Risiko (Rate/1 000 Patienten) einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie bei JCV-Antikörper-positiven MS-Patienten in Abhängigkeit von der Natalizumab-Behandlungsdauer und dem vorangegangenen Einsatz von Immunsuppressiva [nach 2]

Dauer der Natalizumab-Behandlung	Keine Vorbehandlung mit Immunsuppressiva	Vorbehandlung mit Immunsuppressiva
1 bis 24 Monate	<1	2
25 bis 48 Monate	5	11

5 896 Patienten waren vor der Natalizumab-Behandlung auf JCV-Antikörper getestet worden, wobei 54,9% positiv waren. Hieraus wurde eine PML-Inzidenz von 3,87/1 000 Patienten bei positivem JCV-Antikörper-Nachweis und von 0/1 000 Fällen bei Patienten ohne JCV-Antikörper errechnet. Das PML-Risiko ist also bei Patienten ohne JCV-Antikörper gering, allerdings können sie sich auch jederzeit während der Natalizumab-Behandlung mit dem Virus infizieren.

Besonders stark gefährdet sind nach dieser Analyse Antikörper-positive Patienten, die zuvor mit Immunsuppressiva behandelt worden waren und die mindestens 25 Monate Natalizumab erhalten haben. Die Inzidenz betrug hier 11,1/1 000 Patienten, also 1 von 90 Patienten erkrankte an einer PML (Tab. 1).

Ähnliche Ergebnisse zum JCV-Antikörper-Status erbrachte eine aktuell publizierte deutsche Studie, in der 58,8% von 2 253 mit Natalizumab-behandelten MS-Patienten JCV-Antikörper-positiv waren. Alle zehn Patienten mit PML als Komplikation waren ebenfalls Antikörper-positiv.

Quellen

1. Bloomgren G, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2012;366:1870–80.
2. Ropper A. Predicting risk of progressive multifocal leukoencephalopathy from natalizumab. *N Engl J Med* 2012;366:1938–9.
3. Trampe AK, et al. Anti-JC virus antibodies in a large German natalizumab-treated multiple sclerosis cohort. *Neurology* 2012;78:1736–42.

Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen

Polyneuropathie

Levetiracetam ist bei neuropathischen Schmerzen nicht wirksam

Levetiracetam ist zur Behandlung neuropathischer Schmerzen im Rahmen von Polyneuropathien nicht wirksam. Das ist das Ergebnis einer randomisierten, doppelblinden, Plazebo-kontrollierten Cross-over-Studie.

Levetiracetam ist ein sehr gut verträgliches Antiepileptikum, das in tierex-

perimentellen Untersuchungen zum neuropathischen Schmerz und in einer

offenen Pilotstudie mit 10 Patienten mit postherpetischer Neuralgie wirksam war. Es bot sich also an, die Wirksamkeit von Levetiracetam zur Behandlung von neuropathischen Schmerzen bei einer größeren Gruppe von Patienten zu untersuchen.

Eine dänische Arbeitsgruppe führte daher eine randomisierte, doppelblinde, Plazebo-kontrollierte Cross-over-Studie durch, in der sie Levetiracetam mit

Plazebo verglich. Eingeschlossen wurden Patienten mit einer seit mehr als sechs Monaten bestehenden Polyneuropathie und neuropathischen Schmerzen. Teilnehmen durften nur Patienten, die an mindestens vier Tagen pro Woche Schmerzen hatten und die die Intensität ihrer Schmerzen während einer einwöchigen Screeningphase auf einer 11-Punkt-Skala (Skala von 0 [kein Schmerz] bis 10 [stärkster vorstellbarer Schmerz]) mit durchschnittlich 4 oder mehr Punkten beurteilten.

Die Teilnehmer erhielten randomisiert entweder zuerst Levetiracetam und danach Plazebo oder umgekehrt. Die Levetiracetam-Dosierung wurde über 14 Tage hinweg langsam erhöht, Ziel war eine Tagesdosis von 3000 mg pro Tag, verteilt auf zwei Einnahmezeitpunkte. Die Behandlung erfolgte in zwei Abschnitten zu je sechs Wochen, unterbrochen von einer einwöchigen Auswaschphase. Als Notfall-Analgetikum konnten Paracetamol oder Tramadol eingenommen werden.

Primärer Endpunkt war die Besserung der Schmerzen am Ende der jeweiligen Behandlungsperiode. Hierfür beurteilten die Patienten auf einer Skala von 1 (Verschlechterung) bis 6 (vollständige Linderung), wie sich die Schmerzen in der vergangenen Woche gegenüber dem Zustand zu Beginn der Studie verändert hatten. Sekundäre Endpunkte waren Veränderungen der Intensität der Schmerzen insgesamt oder bestimmter

Aspekte der Schmerzen (z. B. brennende oder stechende Schmerzen, Schmerzen durch Berührung oder Druck, Schlafstörungen durch Schmerzen), die täglich mithilfe numerischer 11-Punkte-Skalen beurteilt wurden, sowie der Gebrauch von Notfall-Analgetika.

Für die Studie wurden 93 Patienten eingeschrieben, 47 wurden eingeschlossen und 39 randomisiert. Für die Auswertung standen Daten von 19 Patienten, die mit Plazebo begonnen hatten, und von 16 Patienten, die mit Levetiracetam begonnen hatten, zur Verfügung. Sie waren im Durchschnitt 57 Jahre alt. Als Ursache der Polyneuropathie wurde am häufigsten (51,4%) ein Diabetes mellitus angegeben. Die neuropathischen Schmerzen bestanden im Durchschnitt seit 49 Monaten. Die Schmerzintensität wurde zu Beginn der Studie im Durchschnitt mit 5,7 Punkten beurteilt.

Bei keinem Endpunkt zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen Levetiracetam und Plazebo, also weder bei der Beurteilung der Schmerzinderung (2,29 vs. 2,28; Levetiracetam vs. Plazebo; $p=0,979$) noch bei der Schmerzintensität insgesamt (5,5 vs. 5,3; $p=0,293$) oder irgendeiner Untergruppe der Schmerzwahrnehmung. Auch der Bedarf an Notfall-Analgetika war gleich.

Bezüglich der unerwünschten Ereignisse gab es nur minimale Unterschiede, wobei vor allem Müdigkeit und Schwindel bei Einnahme von Levetir-

acetam häufiger waren als bei Einnahme von Plazebo (14 vs. 4 bzw. 5 vs. 1).

Kommentar

Bevor diese randomisierte, doppelblinde Studie durchgeführt wurde, gab es – wie bei solchen Fragestellungen häufig – Berichte über offene Studien, aufgrund derer eine Wirksamkeit von Levetiracetam bei neuropathischen Schmerzen postuliert wurde.

Eine analgetische Wirkung konnte in der vorliegenden, doppelblinden Cross-over-Studie aber nicht belegt werden. Cross-over-Studien eignen sich in der Schmerztherapie besser als Parallelgruppenstudien, da bei einer Studie im Cross-over-Design eine geringere Patientenzahl benötigt wird, um ein statistisch signifikantes Ergebnis zu zeigen, als bei einer Parallelgruppenstudie. Problematisch könnte allerdings gewesen sein, dass die Auswaschphase mit einer Woche möglicherweise zu kurz angesetzt war. Die Dauer der Auswaschphase spielt andererseits nur dann eine Rolle, wenn die untersuchte Substanz wirksam ist.

Quelle

Holbech JV, et al. The anticonvulsant levetiracetam for the treatment of pain in polyneuropathy: a randomized, placebo-controlled, cross-over trial. *Eur J Pain* 2011;15:608–14.

*Prof. Dr. Hans-Christoph Diener,
Essen*

Clusterkopfschmerz

Subokzipitale Glucocorticoid-Injektionen vermindern die Häufigkeit der Schmerzattacken

Bei Patienten mit Clusterkopfschmerzen ist die Injektion von Cortivazol im Bereich des Nervus occipitalis major wirksam: In einer französischen Studie reduzierte die perineurale Injektion des Glucocorticoids in den nachfolgenden Tagen die Zahl der Schmerzattacken. So kann die Zeit bis zum Eintritt der Wirkung oraler Medikamente überbrückt werden.

Der Clusterkopfschmerz ist eine sehr belastende Kopfschmerzart. Bei Beginn eines Clusters wird häufig eine medikamentöse Prophylaxe mit Verapa-

mil, Lithium oder Topiramate begonnen. Bis diese greift, vergehen aber häufig bis zu 10 Tage. Daher ist eine Kurzzeitprophylaxe wünschenswert: Sie sollte

so lange wirken, bis die oral eingenommenen Arzneimittel ihre Wirksamkeit entfalten. Dieser Fragestellung ging eine Arbeitsgruppe aus Frankreich nach.

Patienten und Methodik

Am Kopfschmerzzentrum in Paris wurde eine randomisierte, doppelblinde, Plazebo-kontrollierte Studie durchgeführt. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten (18 bis 65 Jahre) mit Clusterkopfschmerz, die mindestens zwei Clusterattacken am Tag hatten.

Die Patienten erhielten drei Injektionen im Bereich des Nervus occipitalis major im Abstand von 48 bis 72 Stunden: