

erhöhten Risiko für perinatale Folgen bei Neugeborenen mit fötaler Exposition gegenüber einem DMD gefunden. Dies galt für

- Frühgeburten (OR = 1,19; 95%-KI = 0,86–1,64),
 - geringes Gewicht für das Gestationsalter (OR = 1,38; 95%-KI = 0,92–2,07),
 - angeborene Fehlbildungen (OR = 0,99; 95%-KI = 0,68–1,45),
 - Apgar-Score < 7 (OR = 0,62; 95%-KI = 0,23–1,65),
 - Plazentakomplikationen (OR = 0,53; 95%-KI = 0,22–1,27),
- ebenso für
- Spontanabort (OR = 1,04; 95%-KI = 0,84–1,27),
 - Totgeburt (OR = 1,05; 95%-KI = 0,33–3,31)
 - und jedes unerwünschte Ereignis (OR = 1,10; 95%-KI = 0,93–1,30).

Beim Vergleich von Schwangerschaften unter immunmodulatorischer Therapie und Schwangerschaften bei MS-Patientinnen ohne eine solche Therapie wurden ähnliche Ergebnisse gefunden.

Kommentar

Das dänische Gesundheitssystem hat das Privileg, dass es ein nationales Gesundheitsregister gibt, in dem alle Menschen in Dänemark prospektiv erfasst werden. Dies ermöglicht große Studien zu wichtigen klinischen Fragestellungen. Im vorliegenden Fall wurden Schwangerschaften unter immunmodulatorischer Therapie der MS untersucht und der Ausgang der Schwangerschaften mit Frauen verglichen, die keine immunmodulatorische Therapie wegen ihrer MS erhielten. Wie in früheren Studien zeigte sich hier kein erhöhtes

Risiko für fetale Fehlbildungen oder komplizierte Schwangerschaftsausgänge unter einer Therapie mit Interferon beta. Beruhigend ist die neue Beobachtung, dass offenbar auch eine Behandlung mit Dimethylfumarat oder Natalizumab das Risiko von Fehlbildungen oder Schwangerschaftskomplikation nicht erhöht. Es muss allerdings eingeschränkt werden, dass bei den meisten Frauen nach Feststellung der Schwangerschaft die immunmodulatorische Therapie pausiert wurde.

Quelle

Andersen JB, et al. Pregnancy outcomes after early fetal exposure to injectable first-line treatments, dimethyl fumarate, or natalizumab in Danish women with multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2023;30:162–71.

Morbus Parkinson



Deferipron zur Therapie der frühen Parkinson-Krankheit

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen
Mit einem Kommentar des Autors

Bei Patienten mit M. Parkinson im Frühstadium, die noch nie Levodopa erhalten hatten, und bei denen eine Behandlung mit dopaminergen Medikamenten aktuell geplant war, war der Eisenchelator Deferipron über einen Zeitraum von 36 Wochen mit schlechteren Werten bei der Messung der Beeinträchtigung durch die Krankheit verbunden als die Placebo-Gruppe.

Die Parkinson-Krankheit ist eine neurodegenerative Erkrankung, die durch den Verlust von Dopaminneuronen in der Substantia nigra und eine weit verbreitete Akkumulation von fehlgefaltetem Alpha-Synuclein und Lewy-Körperchen im Gehirn gekennzeichnet ist. Zusätzlich wurde ein erhöhter Eisengehalt in nigrostriatalen Neuronen mit der Pathophysiologie der Parkinson-Krankheit in Verbindung gebracht.

Deferipron ist ein Eisenchelator, der bei transfusionsabhängiger Thalassämie in Tagesdosen von 75 bis 100 mg pro Kilogramm Körpergewicht (KG) eingesetzt wird und in der Lage ist, die Blut-Hirnschranke zu überwinden. Eine kleine, Placebo-kontrollierte Pilotstudie zeigte, dass Deferipron die Eisenanreicherung im Gehirn, gemessen durch Magnetresonanztomographie (MRI), reduzierte und motorische Behinderungen im Ver-

gleich zu Placebo verbesserte [1]. Dem wurde nun in einer größeren Phase-II-Studie nachgegangen.

Studiendesign

In die multizentrische, randomisierte Phase-II-Doppelblindstudie wurden Teilnehmer mit neu diagnostizierter Parkinson-Krankheit aufgenommen, die noch nie Levodopa erhalten hatten. Die Teilnehmer wurden (im Verhältnis 1 : 1) einer oralen Deferipron-Dosis von 15 mg/kg KG zweimal täglich oder Placebo zugeteilt. Die Therapie erfolgte über 36 Wochen. Eine dopaminerge Therapie wurde nicht durchgeführt, es sei denn, sie wurde zur Symptomkontrolle für notwendig erachtet. Der primäre Endpunkt war die Veränderung der Gesamtpunktzahl auf der Movement Disorder Society Revision der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS). Diese Skala hat einen Bereich 0 bis 260 Punkten, wobei höhere Punktzahlen eine stärkere Beeinträchtigung anzeigen. Zu den sekundären und explorativen Endpunkten nach bis zu 40 Wochen gehörten Messungen

der motorischen und nichtmotorischen Behinderung. Der mithilfe der MRI gemessene Eisengehalt des Gehirns war ebenfalls ein explorativer Endpunkt.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 372 Teilnehmer in die Studie aufgenommen, 186 erhielten Deferipron und 186 Placebo. Die Studienteilnehmer waren im Mittel 62 Jahre alt und 63 % waren Männer. Die Krankheit bestand im Mittel seit 105 Tagen. Der MDS-UPDRS-Score betrug 34. Ein Fortschreiten der Symptome führte bei 22,0 % der Teilnehmer in der Deferipron-Gruppe und bei 2,7 % der Teilnehmer in der Placebo-Gruppe zur Einleitung einer dopaminergen Therapie. Der mittlere MDS-UPDRS-Gesamtscore verschlechterte sich um 15,6 bzw. 6,3 Punkte. Die Differenz betrug 9,3 Punkte zuungunsten von Deferipron (95%-Konfidenzintervall 6,3–12,2; $p < 0,001$). Der nigrostriatale Ei-

sengehalt nahm in der Deferipron-Gruppe stärker ab als in der Placebo-Gruppe. Die wichtigsten schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei Deferipron waren eine Agranulozytose bei zwei Teilnehmern und eine Neutropenie bei drei Teilnehmern.

Kommentar

Die Ergebnisse dieser Studie waren sehr überraschend. Obwohl sich in der Kernspintomographie eine signifikante Reduktion des Eisengehalts in der Substantia nigra unter aktiver Therapie fand, verschlechterte sich die Symptomatik der Parkinson-Erkrankung in der Gruppe, die Deferipron erhielt.

Der Studienansatz selbst ist richtig: Eine mögliche neuroprotektive Therapie bei Morbus Parkinson kann am besten im Frühstadium der Erkrankung untersucht werden, wenn der mögliche Therapieerfolg nicht durch eine dopamin-

erge Medikation kontaminiert ist. Die Beobachtung, dass insbesondere in den ersten drei Monaten die Parkinson-Symptomatik in der Verum-Gruppe schlechter wurde, könnte darauf hinweisen, dass Deferipron eine antidopaminerge Nebenwirkung hat.

Die Ergebnisse der Studie rechtfertigen auch in Zukunft nicht, Eisenchelatoren in der Therapie des Morbus Parkinson einzusetzen.

Quelle

Devos D, et al. Trial of deferiprone in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2022;387:2045–55.

Literatur

1. Devos D, et al. Targeting chelatable iron as a therapeutic modality in Parkinson's disease. *Antioxid Redox Signal* 2014;21:195–210.

Schmerztherapie



Wirksamkeit von Antidepressiva zur Therapie chronischer Schmerzen bei Erwachsenen

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen
Mit einem Kommentar des Autors

In einer Auswertung von systematischen Übersichtsarbeiten fanden sich Belege für die Wirksamkeit von Antidepressiva bei chronischen Schmerzen bei elf der 42 Vergleiche. Sieben der elf Vergleiche galten der Wirksamkeit von Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern. Bei den anderen 31 Vergleichen waren die Antidepressiva entweder unwirksam oder die Belege für die Wirksamkeit waren nicht schlüssig. Die Ergebnisse legen nahe, dass ein differenzierterer Ansatz bei der Verschreibung von Antidepressiva bei Schmerzzuständen notwendig ist.

Bei einer Vielzahl von chronischen Schmerzerkrankungen werden Antidepressiva entweder als Monotherapie oder in Kombination mit Analgetika therapeutisch eingesetzt. Allerdings ist die Datenlage bezogen auf große Placebo-kontrollierte Studien schlecht. Die Autoren wollten daher die

Wirksamkeit von Antidepressiva bei 22 unterschiedlichen Schmerzzuständen untersuchen.

Studiendesign

Es wurden systematische Übersichten zur Therapie chronischer Schmerzen in PubMed, Embase, PsycINFO und im

Cochrane Central Register of Controlled Trials bis Juni 2022 gesucht und ausgewertet. Kriterium für die Auswahl der Studien waren systematische Übersichtsarbeiten zum Vergleich eines bestimmten Antidepressivums mit Placebo bei 22 chronischen Schmerzerkrankungen bei Erwachsenen. Zwei Gutachter extrahierten unabhängig voneinander die Daten. Der wichtigste Endpunkt war die Schmerzintensität. Bei Kopfschmerzerkrankungen war der primäre Endpunkt die Häufigkeit der Kopfschmerzen. Die Ergebnisse der Studien wurden in eine Skala von 0 (keine Schmerzen) bis 100 (stärkste Schmerzen) umgerechnet und in der Regel als Mittelwertdifferenzen (mit 95%-Konfidenzintervall [95%-KI]) zwischen Verum und Placebo dargestellt. Wenn für einen Endpunkt Ergebnisse von mehreren Zeitpunkten angegeben waren, wurden die Daten zu dem Zeitpunkt extrahiert, der dem Ende der Behandlung am nächsten lag. Die Ergebnisse wurden bei jedem Vergleich als wirksam, nicht wirksam oder nicht schlüssig bewertet.