

Kurzberichte aus der
internationalen medizinischen Literatur
und von Kongressen

Autoimmunkrankheiten

Hoch dosiertes Cyclophosphamid bei schwerer multipler Sklerose

Die viertägige Verabreichung hoch dosierten Cyclophosphamids an eine kleine Patientengruppe mit refraktärer multipler Sklerose stabilisierte die Krankheit und verbesserte Körperfunktionen und Lebensqualität.

Multiple Sklerose (MS) ist eine entzündliche, demyelinisierende Autoimmunkrankheit des Zentralnervensystems, die zu schwerer körperlicher Behinderung führt. Zurzeit kann die Krankheit zwar nicht geheilt, ihr natürlicher Verlauf jedoch mit Immunsuppressiva und Immunmodulatoren verlangsamt werden. Cyclophosphamid (Endoxan®) ist ein Prodrug; seine DNS-alkylierenden Metaboliten verhindern die Proliferation von B- und T-Zellen. Seit 1996 wurde vielfach gezeigt, dass hoch dosiertes Cyclophosphamid bei verschiedenen schweren, refraktären Autoimmunerkrankungen die Krankheitsaktivität senkt.

Solche Ergebnisse bildeten die Grundlage für eine Interventionsstudie in New York, an der 13 MS-Patienten mit einem durchschnittlichen Behinderungswert von 6,5 auf der EDSS (Expanded disability status scale) teilnahmen. Die Kranken hatten mindestens zwei von der FDA zugelassene, aber fehlgeschlagene Therapien mit Interferonen, Mitoxantron und/oder anderen krankheitsmodifizierenden Mitteln hinter sich und erhielten jetzt über vier Tage hinweg 200 mg Cyclophosphamid/kg Körpergewicht (plus angemessene Prophylaxe gegen hämorrhagische Zystitis, bakterielle, virale und Pilz-Infektionen sowie Neutropenie; bei starker Anämie erfolgten Bluttransfusionen). Die Patienten wurden zwei Jahre lang nachbeobachtet, wobei alle sechs Monate Magnetresonanztomographien (MRT) des Gehirns und neuro-ophthalmologische

Untersuchungen gemacht und vierteljährlich Behinderungsstatus und Lebensqualität bewertet wurden.

Die viertägigen Infusionen wurden allgemein gut vertragen, unerwartete und nachhaltige Nebenwirkungen traten nicht auf. Zwölf Patienten waren klinisch auswertbar. Bei keinem nahm während der Nachuntersuchungszeit die Behinderungseinstufung (EDSS) um mehr als einen Punkt zu, bei fünf Patienten sank der EDSS-Score um 1 bis 5 Punkte. Kein Patient hatte eine neue Läsion im zerebralen MRT und bei niemandem wurden Gadolinium-anrei-

chernde Herde nachgewiesen. Neurologische Verbesserungen zeigten sich in drei Bereichen: dem Gang (3 Patienten erreichten wieder den voll gehfähigen Status), der Blasenkontrolle und der visuellen Funktion (Sehschärfe und Farbwahrnehmung). Die Patienten berichteten Besserungen in allen bewerteten Parametern der Lebensqualität, unabhängig von Veränderungen im Behinderungsstatus. Die Analyse nach einem Jahr und die letzte Nachuntersuchung zeigten, dass die Wirkungen der einmaligen hoch dosierten Cyclophosphamid-Gabe dauerhaft sind und keine Beziehung zur vorübergehenden, durch die Chemotherapie induzierten Neutropenie hatten.

Quelle

Gladstone DE, et al. High-dose cyclophosphamide for moderate to severe multiple sclerosis. Arch Neurol 2006;63:1388–93.

Rosemarie Ziegler,
Albershausen

Kopfschmerz

Hormonsubstitution zur Prävention der menstruationsbezogenen Migräne nicht wirksam

Eine prä- und perimenstruelle Substitution mit Estrogen verhindert zwar Migräneattacken während der Periode, resultiert aber in einem signifikanten Anstieg der Migränehäufigkeit nach der Hormonsubstitution und ist daher für die Behandlung einer periodenassoziierten Migräne nicht geeignet.

Hintergrund

Eine nicht unerhebliche Zahl von Frauen hat ihre Migräneattacken regelmäßig oder ausschließlich während oder im Zeitraum der Periode. Die bisher durchgeführten Studien zum Einsatz von Estrogenen zur Prävention der menstruationsbezogenen Migräne sind uneinheitlich. Fasst man diese Studien zusammen, ergeben sich Hinweise darauf, dass Estrogen-Pflaster mit einer

Dosierung von 25 oder 50 µg Estradiol unwirksam sind, während Estrogen-Pflaster mit 100 µg möglicherweise wirksam sind. 100 µg Estradiol appliziert über ein Pflaster entspricht 1,5 mg appliziert mithilfe eines Hautgels. In der Studie aus England sollte untersucht werden, ob die Applikation von Estrogen als Gel vor der zu erwartenden Periode die Schwere und Dauer von Migräneattacken reduzieren kann.

Studiendesign

In die Studie wurden ursprünglich 38 Frauen aufgenommen, die in randomisierter und verblindeter Weise in drei Zyklen ein Estrogen-Gel anwenden sollten und in drei Zyklen Placebo. Die Frauen wurden gebeten, mit Hilfe eines Monitoringsystems im Morgenurin Hormonmessungen vorzunehmen. Aus diesen Messungen konnte dann der Zeitpunkt der zu erwartenden Periode berechnet werden. Auf diese Weise erfolgte die Behandlung 6 Tage vor der Periode bis zum 2. Tag der Periode. Die Dosis betrug 1,5 mg Estradiol. Mithilfe eines Migränetagebuchs wurden Migränetage sowie die Schwere und Dauer der Migräneattacken erfasst.

Ergebnis

31 Frauen beendeten die Studie und behandelten sechs Zyklen im Cross-over-Design entweder mit Estradiol oder mit

Placebo. Unter der Hormonsubstitution kam es zu einer 22%igen relativen Reduktion der Migränetage. Dieser Unterschied war statistisch signifikant. Die Migräneattacken waren, wenn sie auftraten, auch weniger intensiv und traten seltener mit Übelkeit auf. In den fünf Tagen nach der Behandlung kam es allerdings zu einem 40%igen Anstieg der Migräneattacken. Auch dieser Unterschied war statistisch signifikant.

Kommentar

Diese in England durchgeführte Studie ist vom Studiendesign extrem sorgfältig und clever gemacht. Die Autorinnen haben es fertig gebracht, durch Hormonmessungen im Morgenurin zuverlässig vorauszusagen, wann die nächste Periode kommt, und auf diese Weise ausreichende Estrogen-Spiegel im Blut während der Periode erreicht. Die Ergebnisse

sind überraschend. Weniger überraschend ist das Ergebnis, dass eine höhere Dosis Estrogen vor und während der Periode das Auftreten und die Schwere von Migräneattacken während der Periode verhindert. Überraschend war das Ergebnis, dass dieser therapeutische Effekt vollständig aufgehoben wird durch die Tatsache, dass dann nach der Periode vermehrt Migräneattacken auftreten. Mit dieser Studie ist damit die Frage der Hormonsubstitution bei menstrueller Migräne beantwortet. Diese Therapie ist definitiv nicht wirksam.

Quelle

MacGregor EA, et al. Prevention of menstrual attacks of migraine. A double-blind placebo-controlled crossover study. *Neurology* 2006;67: 2159–63.

Prof. Dr. Hans Christoph Diener,
Essen

Schmerztherapie

Pregabalin ist bei zentralen neuropathischen Schmerzen wirksam

Pregabalin in Dosierungen zwischen 150 und 600 mg/d ist bei Patienten mit zentralen neuropathischen Schmerzen bei Para- oder Tetraplegie wirksam.

Hintergrund

Etwa zwei Drittel aller Patienten mit einer Verletzung des Rückenmarks entwickeln im Lauf der Zeit neuropathische Schmerzen, wovon ein Drittel unter ausgeprägten Schmerzen leidet. Leider gibt es bisher keine wirklich wirksame und gute Therapie für diesen Schmerz. Ein Teil der Patienten spricht auf retardierte Opioide an. In Einzelfällen wurde auch eine Wirksamkeit von Lamotrigin (z. B. Lamictal®) berichtet. Größere Placebo-kontrollierte Studien gibt es allerdings bisher nicht. Pregabalin (Lyrica®) ist bereits für die Behandlung neuropathischer Schmerzen bei der diabetischen Polyneuropathie zugelassen.

Studiendesign

In diese Studie wurden Männer oder Frauen im Alter über 18 Jahre mit Pa-

ra- oder Tetraplegie aufgenommen, wobei die Verletzung mindestens ein Jahr zurückliegen musste. Alle Patienten hatten zentrale neuropathische Schmerzen. Die Schmerzen mussten seit mindestens drei Monaten bestehen. Es handelt sich um eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte Parallelgruppen-Studie, die sich über 12 Wochen erstreckte. Zunächst wurden die Schmerzen über eine Woche erfasst. Dann erhielten die Patienten entweder Pregabalin in Dosierungen zwischen 150 und 600 mg/d oder Placebo. Bei Unverträglichkeit konnte die Studienmedikation auch reduziert werden.

Zielkriterium war die mittlere Schmerzintensität auf einer Skala von 0 bis 10, sekundäres Zielkriterium die Schlafqualität von 0 bis 10. Die Lebensqualität wurde mit dem SFMPQ (Short form

McGill pain questionnaire) gemessen. Zusätzlich verwandt wurden die Medical Outcomes Study-Sleep Scale, die Hospital Anxiety and Depression Scale und die Patient Global Impression of Change Skala.

Ergebnis

In der Ausgangssituation lag der mittlere Schmerzscore bei 6,5 in der Pregabalin- und 6,7 in der Placebo-Gruppe. In der letzten Woche der Behandlung lag der Schmerzscore bei 4,62 in der Pregabalin- und bei 6,27 in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied war statistisch signifikant. Ab der 1. Woche bestanden durchgehend signifikante Unterschiede zugunsten von Pregabalin. Die mittlere eingenommene Pregabalin-Dosis betrug 460 mg/d. Pregabalin war auch signifikant besser wirksam bezogen auf den SFMPQ, verbesserte den Schlaf, wirkte sich positiv auf die Angst aus und wurde von den Patienten insgesamt als besser beurteilt. Auch die 50%-Ansprechraten waren mit 22% in der Pregabalin- und 8% in der Placebo-Gruppe ebenfalls signifikant. Die Number needed to treat bei einer 50%igen Ansprechrate be-