

Aus internationalen Fachzeitschriften

Multiple Sklerose

Langzeitnutzen der Interferon-Therapie auf dem Prüfstand?

Hintergrund: Eine kanadische Studie sorgte unlängst für Verunsicherung unter Multiple-Sklerose-Patienten: Die Untersuchung war der Frage nachgegangen, ob Interferonpräparate neben der Reduktion von Schubzahl und Läsionsherden bei einer MS auch das Fortschreiten der Behinderung beeinflussen können. Bislang gibt es dafür weder überzeugende positive noch negative Belege. Angesichts dieser Forschungslücke griff ein Team um MS-Spezialistin *Hellen Tremlett* von der British Columbia University in Vancouver daher auf Daten der BCMS-Datenbank zurück, die seit 1980 regelmäßig Gesundheitsparameter der meisten in der Provinz British Columbia lebenden MS-Patienten erfasst. Dabei wird auch das Ausmaß der Behinderung anhand des EDSS (Expanded Disability Status Scale) dokumentiert.

Methode: Die kanadischen Wissenschaftler analysierten die von 1885 bis 2008 prospektiv gesammelten Daten retrospektiv. Dazu werteten sie die Angaben zu 2.556 Patienten mit schubförmiger MS aus, die drei verschiedenen Gruppen zugeordnet waren: Die erste Gruppe bestand aus Patienten, die seit 1995 mit Beta-Interferonen behandelt wurden (n = 868, mittlere Beobachtungszeit ca. 5 Jahre), in der zweiten Gruppe befanden sich Probanden, die im gleichen Zeitraum keine Beta-Interferon-Therapie erhielten (n = 829; mittlere Beobachtungszeit 4 Jahre), und die dritten Gruppe diente als historische Kontrollgruppe mit Patienten, die vor Einführung der Interferon-Therapie an MS erkrankten (n = 959; mittlere Beobachtungszeit ca. 11 Jahre). Als primären Endpunkt ermittelten die Wissenschaftler den Anteil der Patienten, die sich gemäß der EDSS dauerhaft auf 6 Punkte verschlechtert hatten und damit auf Gehhilfen oder den Rollstuhl angewiesen waren. Die Progressionsraten betragen in den drei Gruppen 10,8% vs. 5,3% bzw. 23,1%. Diese absoluten Daten wurden in einer multivariablen Analyse hinsichtlich Störvariablen wie Geschlecht, Alter, Krankheitsdauer, Ausgangs-EDSS oder Komorbidität angepasst, um den Selektionsbias zu begrenzen.

Ergebnisse: Die Kanadier kamen zu dem Ergebnis, dass die Interferon-Therapie das Fortschreiten der Behinderung nicht bremst.

Diskussion: Bei näherer Betrachtung weist die aktuelle Studie, die MS-Patienten weltweit verunsicherte, me-



thodische Mängel auf. Experten kritisieren insbesondere die retrospektive Auswertung der Daten: So sei der Vergleich mit einer Patientengruppe, die möglicherweise einen niedrigeren Entzündungs- und Behinderungsgrad aufweist, schwierig. Auch das Heranziehen einer unbehandelten Kontrollgruppe sei unpräzise, da sich unter diesen Probanden Individuen befinden könnten, die sich für eine Interferon-Therapie nicht eignen. Neben diesem bestehenden Selektionsbias bemängelten Experten die relativ kurze Nachbeobachtungszeit der Untersuchung, die eine Beurteilung des langfristigen Effekts einer Interferon-Therapie nicht zulässt. Die Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), das Kompetenznetz MS und der Ärztliche Beirat der Deutschen MS Gesellschaft raten daher dazu, die gegenwärtige Behandlungs- und Empfehlungspraxis mit Interferonpräparaten beizubehalten.

Shirani A et al. Association Between Use of Interferon Beta and Progression of Disability in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sklerosis. *JAMA* 2012; 308: 247-256.

Schlaganfall

In dubio pro Lyse

Hintergrund: Die weltweit größte Thrombolyse-Studie IST-3 (International Stroke Trial 3) ging zwischen den Jahren 2000 und 2011 der Frage nach, ob die Lyse-Therapie mit Alteplase auch jenseits der bisherigen Zulassung mit ausreichender Sicherheit und Wirksamkeit eingesetzt werden kann. Damit liefert sie erstmals Erkenntnisse zum Nutzen der Lyse bei Patienten mit schweren Schlaganfällen oder bei Schlaganfallbetroffenen, die aufgrund ihres Alters über 80 Jahren bislang nicht entsprechend behandelt werden durften.

Methode: Die Untersuchung schloss insgesamt mehr als 3.000 Patienten aus zwölf Ländern ein. Über die Hälfte dieser Probanden waren älter als 80 Jahre. Die eine Hälfte der Studienteilnehmer wurde mit Alteplase, dem rekombinanten Tissue Plasminogen Activator rt-PA /0,9 mg/kg) behandelt, die andere diente als Kontrollgruppe. Im Rahmen der Studie dehnte man das Zeitfenster zwischen dem Auftreten der ersten Symptome bis zur Lyse von bisher 4,5 auf 6 Stunden aus. Als primäres Ziel galt es, nach sechs Monaten die Anzahl der überlebenden Patienten zu bestimmen, die in der Lage waren, ihren Alltag weitestgehend selbstständig zu bewältigen.

Ergebnisse: Es zeigte sich, dass nach sechs Monaten 37% der Patienten in der Alteplase-Gruppe und 35% in der Kontrollgruppe überlebt hatten und sich selbst versorgen konnten. Eine signifikante Verbesserung im primären Endpunkt konnte somit durch die Lyse-Therapie nicht erzielt werden. Betrachtet man die Verbesserung über das ganze Spektrum der Behinderungsgrade, so war dieses unter Thrombolyse um 27 Relativprozent größer (OR 1,27; 95% CI 1,10 – 1,47; $p = 0,001$). Innerhalb der ersten sieben Tage nach dem Schlaganfall lag die Mortalität bei den Lyse-Patienten etwas höher als in der Kontrollgruppe, was vor allem auf die signifikante Zunahme intrakranieller Blutungen zurückgeführt wurde. Nach Ablauf der sechs Monate zeigten sich keine Unterschiede mehr, in beiden Gruppen waren jeweils etwas mehr als ein Viertel der Probanden verstorben. Bei Patienten mit sehr schweren Schlaganfällen, über 80-jährigen Probanden und solchen, die erst nach dem bisherigen Zeitfenster von 4,5 Stunden behandelt wurden, ergab sich in Subgruppenanalysen kein Hinweis auf ein ungünstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis.

Diskussion: Diese Daten legen nahe, dass viele Patienten aus Subgruppen, die bislang von der Lyse-Therapie ausgeschlossen wurden, von nun an mit Alteplase therapiert werden können. Damit gibt die Studie größere Sicherheit in Off-Label-Indikationen. An den Standards der Thrombolyse ändere dies Experten zufolge jedoch nichts: Es gilt nach wie vor, dass der Nutzen der Lyse-Therapie in den ersten 90 Minuten nach dem ischämischen Insult am größten ist. Keinesfalls sollte man die Daten dagegen so auslegen, dass das Therapiefenster, in dem die Lyse als Routinebehandlung eingesetzt werden kann, nun auf sechs Stunden ausweitbar ist.

The IST-3 collaborative group. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute stroke (the third international stroke trial (IST-3)): a randomised controlled trial. *The Lancet* 2012; 379: 2352-2363.

.....

Hirnverletzung

Narkotikum Ketamin beugt Zellsterben vor

Hintergrund: Kommt es im Gehirn nach Traumata, Blutungen oder ischämischen Ereignissen zum Untergang von Nervengewebe, so droht auch angrenzenden Hirnregionen Schaden. Am Rand des abgestorbenen Gewebes können isoelektrische Depolarisationswellen (»spreading depolarization«) entstehen, die sich über benachbarte Areale ausbreiten und die Weiterleitung von Nervenimpulsen vorübergehend unterbinden. Treten solche Wellen häufiger auf, führt dies zu einer Störung der neuronalen Ionen-Homöostase, zu immer längeren Regenerationsphasen und schließlich zum Absterben der Neuronen. Die Folgen sind schwere neurologische Schäden und eine



Dr. Daniel Hertle, Assistenzarzt der Neurochirurgischen Universitätsklinik Heidelberg (Foto: Universitätsklinikum Heidelberg)

schlechte Prognose. Analgetika und Sedativa beeinflussen die neuronale Ionen-Homöostase und könnten die schädigenden Depolarisationswellen möglicherweise modulieren. Diese Hypothese wurde in einer Studie untersucht, an der auch eine Heidelberger Forschungsgruppe um *Dr. Daniel Hertle* beteiligt war.

Methode: In die Studie, an der sich neben Heidelberg auch die Universitätskliniken Charité, Berlin, und Köln, das King's College in London und die US-amerikanischen Universitäten in Pittsburgh, Richmond und Cincinnati beteiligten, wurden insgesamt 115 Patienten nach Schädelhirntrauma, ischämischen Schlaganfall oder Hirnblutung eingeschlossen. Bei allen Patienten legte man im Zuge der Behandlung das Gehirn teilweise frei, um Messelektroden an der Hirnoberfläche rund um das geschädigte Areal anbringen zu können. Die Operationsnaht wurde anschließend verschlossen, und über 15 Tage das EEG abgeleitet. Aufgrund ihrer schweren Erkrankungen befanden sich die Patienten anfänglich bzw. einige Zeit im künstlichen Koma. Als Narkosemittel erhielten sie entweder Midazolam, Propofol, Fentanyl, Sufentanil, Ketamin oder Morphin – je nach dem, welches Präparat das behandelnde Zentrum vorzugsweise einsetzte.

Ergebnisse: Die Auswertung der Messdaten zeigte, dass bei Patienten, die das Narkosemittel S-Ketamin erhalten hatten, 60% weniger Depolarisationswellen auftraten als bei Patienten, die zum Messzeitpunkt nicht narkotisiert waren. Bei den übrigen Wirkstoffen ließ sich ein solcher Effekt nicht nachweisen.

Diskussion: Die Wirkung des Narkotikums war bereits aus Tierversuchen bekannt, konnte jedoch jetzt erstmals bei Menschen beobachtet werden. Eine weitere Auswertung der Daten wird zeigen, ob die Eindämmung der Entladungswellen längerfristig tatsächlich eine bessere Prognose verspricht. Geplant ist zudem eine prospektive Studie, in der Ketamin gezielt zur Prävention der Depolarisationswellen eingesetzt werden soll.

Hertle DN et al. for the Cooperative Study of Brain Injury Depolarizations COSBID. Effect of analgesics and sedatives on the occurrence of spreading depolarizations accompanying acute brain injury. *Brain* 2012; 135 (Pt 8): 2390-2398.