

# FRAGEN & ANTWORTEN MIT DR. ALLEN DESENA: INTRAVENÖSES CYCLOPHOSPHAMID BEI TRANSVERSER MYELITIS

*Eingestellt am 28. Januar 2013 von der TMA in Clinical Care & Management, TMA Blog*

## **Was ist Cyclophosphamid?**

Cyclophosphamid (Handelsname: Endoxan®) ist ein Zytostatikum, das traditionell in der Krebstherapie eingesetzt wird. Es wirkt über einen seiner Metaboliten - es wird über die Leber metabolisiert - und fügt der DNA anschließend ein bestimmtes Molekül hinzu. Dabei hemmt es das Zellwachstum und wirkt vorzugsweise auf die Immunzellen, wodurch es eine immunsuppressive Wirkung erzielt. Die Cyclophosphamiddosierung unterscheidet sich je nach Anwendungsfall - in der Regel ist die Dosierung bei Krebserkrankungen hoch und viel niedriger bei Erkrankungen wie der Transversen Myelitis.

## **Warum wird es bei transverser Myelitis angewendet?**

Wegen seiner immunsuppressiven Wirkung. Die herrschende Lehre besagt, dass Transverse Myelitis von einem überaktiven Immunsystem verursacht wird, das "durcheinanderkommt" und sein eigenes Rückenmark angreift. Daher wurde es für die Behandlung der Transversen Myelitis in Betracht gezogen. Außerdem wurden bei einigen anderen Autoimmunerkrankungen bemerkenswerte Erfolge erzielt, speziell bei systemischem Lupus erythematodes (SLE oder üblicherweise auch nur "Lupus") und beim Sjögren-Syndrom. Hinzu kommt, dass diese beiden Erkrankungen in seltenen Fällen in Zusammenhang mit Transverser Myelitis auftreten.

## **In welchen Fällen kommt die Anwendung von Cyclophosphamid in Betracht?**

Intravenöses Cyclophosphamid wenden wir normalerweise an, wenn intravenöse Steroide und/oder weniger aggressive Therapien wie Plasmaaustausch oder intravenöses Immunglobulin bei einem Patienten nicht oder schlecht anschlagen. Wir haben es bei Transverser Myelitis und akuter disseminierter Enzephalomyelitis (ADEM) angewendet. Obwohl ein Fallbericht vorliegt, in dem ein Patient mit Neuromyelitis optica (NMO) gut auf Cyclophosphamid reagiert, lassen mehrere andere Berichte über NMO-Patienten hingegen auf weniger gute Reaktionen schließen. Daher wenden wir es üblicherweise nicht an, wenn ein starker Anhaltspunkt für eine NMO besteht.

## **Liegen Studien vor, in denen Cyclophosphamid bei Transverser Myelitis angewendet wurde?**

Es gibt etliche Fallberichte und eine umfangreiche Fallserie über die Anwendungen von Cyclophosphamid. Viele von diesen betreffen, wie schon angemerkt, die Anwendung von Cyclophosphamid bei Myelitis in Zusammenhang mit SLE oder Sjögren. Es liegt eine umfassende retrospektive Untersuchung über die Anwendung von Cyclophosphamid bei Transverser Myelitis vor, die nahelegt, dass schwerere Fälle von TM (definiert als ASIA A - d.h., eine Schädigung des Rückenmarks, bei der die Patienten unter einem komplettem Verlust der Empfindung und der motorischen Funktionen sowie unter Beeinträchtigung der Funktion von Blase und Darm leiden) einen Nutzen daraus ziehen können. Die Haupteinschränkung dieser Studie liegt darin, dass die Diagnosen der TM-Patienten nicht alle idiopathisch waren, bei einigen wurde später eine Diagnose auf NMO, MS usw. gestellt. Außerdem wurde in dieser retrospektiven Studie keine nützliche Wirkung von Cyclophosphamid auf weniger schwere Fälle von Transverser Myelitis festgestellt. Es liegen keine klinischen Studien über Cyclophosphamid und Transverse Myelitis oder akute disseminierte Enzephalomyelitis vor. Eine Liste von Artikeln über Cyclophosphamid und Myelitis finden Sie am Ende dieses Beitrags.

### **Wie schnell wirkt das Cyclophosphamid?**

Cyclophosphamid wirkt nicht sofort. Es sind 10-14 Tage nötig, bis der Höhepunkt der Wirkungsintensität erreicht ist. Nach rund einem Monat ist davon nichts mehr im Körper.

### **Welche Nebenwirkungen gibt es?**

Die wichtigsten Nebenwirkungen, die wir sehen, sind Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit im Zeitraum der Infusion, obwohl wir dagegen Arzneimittel geben. Eine der besorgniserregenden Nebenwirkungen während der Infusion ist das gesteigerte Risiko einer hämorrhagischen Zystitis - ein Begriff für eine Blasenentzündung mit Blut im Urin. Sie kann eintreten, weil einer der Cyclophosphamid-Metaboliten die Zellen der Blasenwand reizt, doch Cyclophosphamid wird üblicherweise zusammen mit einem Arzneimittel namens MeSNa (2-Mercaptoethansulfonat-Natrium) verabreicht, das diesen Metaboliten schnell bindet und das Risiko des Auftretens dieser Komplikation dramatisch senkt. Es besteht immer auch die Möglichkeit einer Infusionsreaktion, doch dies ist selten. Nach der Infusion sind Patienten gesteigerten Infektionsrisiken ausgesetzt, doch auch diese sind rar. Aus diesem Grund empfehlen wir üblicherweise ganz selbstverständliche Vorkehrungen, wie regelmäßiges Händewaschen, Kontakt zu Kranken vermeiden, Trinkgläser nicht mit anderen teilen und Ähnliches mehr. Bei den Dosierungen, die wir verwenden, kann ein moderates Ausdünnen des Haupthaars auftreten, ein weitergehender Haarverlust ist allerdings sehr selten. Außerdem können wir nach dem Höhepunkt der Wirkungsintensität feststellen, dass sich die Blutwerte verändern und wir empfehlen üblicherweise eine Blutanalyse rund 2

Wochen nach Abschluss des Cyclophosphamidzyklus. In einer großangelegten Studie über Patienten, denen über mehrere Monate regelmäßig Cyclophosphamid verabreicht wurde, lag die Häufigkeit des Auftretens von Infektionen bei rund 20 %, die Häufigkeit von Infektionen, die einen Krankenhausaufenthalt erforderten allerdings lediglich bei 8 %. Dabei handelte es sich um Patienten, die regelmäßige Cyclophosphamid-Infusionen über mehrere Monate hinweg bekamen, während wir bei TM in der Regel nur eine Dosis verabreichen. Zu den theoretischen langfristigen Nebenwirkungen gehören ein potenzielles Risiko zukünftiger Malignome (Tumoren) und Unfruchtbarkeit (für Frauen wie Männer). All unsere Sicherheitsdaten über Cyclophosphamid kommen allerdings aus Studien über seine Verwendung gegen Krebserkrankungen, wo die Dosierung viel höher und die Behandlungsdauer viel länger ist.

### **Welche Erfahrung haben Sie als Arzt mit Cyclophosphamid gemacht?**

Es ist schwer, hier Prozentzahlen über die Reaktion auf Cyclophosphamid sowohl für Transverse Myelitis als auch für akute disseminierte Enzephalitis anzugeben, doch wir haben einige Patienten gesehen, bei denen nach einer Cyclophosphamid-Infusion eine deutlichere Erholung eintrat, als wir normalerweise erwartet hätten.

### **Haben alle Kliniken und Krankenhäuser Zugang zu diesem Arzneimittel?**

Die meisten Krankenhäuser und Gesundheitszentren, die Kinder mit Transverser Myelitis untersuchen, haben mit großer Wahrscheinlichkeit Zugang zu diesem Arzneimittel. Es ist allerdings möglich, dass manche Neurologen oder andere Spezialisten nicht überall damit vertraut sind und möglicherweise zögern, es als nächste Option anzubieten. Wir sollten Familien mit Kindern oder anderen Familienangehörigen mit TM oder ADEM immer dazu auffordern, ihre Ärzte nach anderen Arzneimitteln und Behandlungsoptionen zu fragen, falls nach Abschluss der Standardbehandlung bedeutende neurologische Defizite verbleiben. Die Entscheidung über die Anwendung von Endoxan® muss auf Grundlage der besonderen Situation des jeweiligen Patienten getroffen werden. Die TMA ist ein hervorragendes Hilfsmittel, wenn es darum geht, Familien an medizinische Behandlungszentren zu verweisen, die am meisten Erfahrung im Umgang mit TM und ADEM haben.

### **Weiterführende Literatur**

*Ammouri W, Mezalek ZT, Harmouche H, Aouni M, Adnaoui M, and Maaouni A. "Myelitis Complicating Systemic Lupus Erythematosus: Successfully Treated with Corticosteroids and Cyclophosphamide." South Med J. 2009; 102; 744-745.*

*Bichuetti DB, Oliveira EML, Boulos FC, and Gabbai AA. "Lack of*

*Response to Pulse Cyclophosphamide in Neuromyelitis Optica: Evaluation of 7 Patients.* Arch Neurol. 2012; 69; 938-939.

Birnbaum J and Kerr DA. "Optic neuritis and recurrent myelitis in a woman with systemic lupus erythematosus." Nat Clin Practice. 2008; 4; 381-386.

Carter D, Olchovsky D, Langevitz HYP, and Ezra D. "Simultaneous deep vein thrombosis and transverse myelitis with negative serology as a first sign of antiphospholipid syndrome: a case report and review of the literature." Clin Rheumatol. 2006; 25; 756-758.

Gadze ZP, Hajnsek S, Basic S, Sporis D, Pavlisa G, and Nankovic S. "Patient with neuromyelitis optica and inflammatory demyelinating lesions comprising whole spinal cord from C2 level till conus: case report." BMC Neurol; 2009; 56.

Greenberg BM, Thomas KP, Krishnan C, Kaplin AI, Calabresi PA, and Kerr DA. "Idiopathic transverse myelitis: Corticosteroids, plasma exchange, or cyclophosphamide." Neurology; 2007; 68; 1614-1617.

Krishnan C, Kaplin AI, Graber JS, Darman JS, and Kerr DA. "Recurrent transverse myelitis following neurobrucellosis: Immunologic features and beneficial response to immunosuppression." J NeuroVirol; 2005; 11; 225-231.

Misra AK, Mishra SK, Eigen AC, and Tourtellotte WW. "Successful immunosuppressive therapy for HTLV-I associated myelopathy." J Neurolog Science. 1994; 122; 155-156.

Neumann-Andersen G and Lindgren S. "Involvement of the Entire Spinal Cord and Medulla Oblongata in Acute Catastrophic-Onset Transverse Myelitis in SLE." Clin Rheumatol; 2000; 19; 156-160.

Rheu CW, Lee SI, and Yoo WH. "A Catastrophic-Onset Longitudinal Myelitis Accompanied by Bilateral Internuclear Ophthalmoplegia in a Patient with Systemic Lupus Erythematosus." J Korean Med Sci. 2005; 20: 1085-1088.

Strauss K, Hulstaert F, Deneys V, Mazzon AM, Hannet I, De Bruyk M, Reichert T, and Sindic CJM. "The immune profile of multiple sclerosis: T-lymphocyte effects predominate over all other factors in cyclophosphamide-treated patients." J Neuroimmunol. 1995; 63; 133-142.

Takashima H, Smith DR, Fukaura H, Khoury SJ, Hafler DA, and Weiner HL. "Pulse Cyclophosphamide Plus Methylprednisolone Induces Myelin-Antigen-Specific IL-4-Secreting T Cells in Multiple Sclerosis Patients." Clin Immunol and Immunopathology . 1998; 88; 28-34.



~ **Allen DeSena, MD, MPH** | James T. Lubin Fellow | Department of Neurology, University of Texas at Southwestern, Dallas, TX