

Hydroxychloroquin zeigt Potenzial zur Bekämpfung der autoinflammatorischen Komponente des komplexen regionalen Schmerzsyndroms

January 13, 2021 | Claire Jordan

Eine neue Stanford-Studie zeigt erstmals, dass das Antimalariamittel Hydroxychloroquin (HCQ) die autoinflammatorische Komponente des CRPS angreifen kann.

Das komplexe regionale Schmerzsyndrom (CRPS) ist eine Schmerzerkrankung, die oft eine Gliedmaße nach einem kleinen Trauma, wie einer Verletzung oder einer Operation, betrifft. Die Erkrankung ist gekennzeichnet durch starke Schmerzen, erhöhte Berührungsempfindlichkeit, Veränderungen der Hautfarbe und -temperatur sowie eine verminderte Bewegungsfähigkeit der verletzten Gliedmaße.

Während es viele Mechanismen gibt, die dem CRPS zugrunde liegen, weisen neuere Forschungen darauf hin, dass CRPS eine autoinflammatorische Komponente hat. Normalerweise fördert das Immunsystem eine Entzündung nach einer Infektion oder Verletzung, um den Körper zu schützen und die Heilung zu fördern. Eine Autoinflammation tritt jedoch auf, wenn die Entzündung lange nach der Verletzung, die eigentlich hätte heilen sollen, weitergeht, oder sogar, wenn der Körper nicht verletzt ist, was zu chronischen Schmerzzuständen beitragen kann.

Eine neue translationale Studie unter der Leitung von Dr. Vivianne Tawfik, Assistenzprofessorin für Anästhesiologie, perioperative & Schmerzmedizin, zeigt erstmals, dass das Malariamittel Hydroxychloroquin (HCQ) die autoinflammatorische Komponente von CRPS angreifen kann.

Der Erste in der Klinik

Die Idee für diese Arbeit entstand, als Dr. Ian Carroll Associate Professor of Anesthesiology, Perioperative & Pain Medicine, fragte sich, ob HCQ, ein von der FDA zugelassenes und gut verträgliches Medikament, bei Patienten mit refraktärem CRPS wirksam sein könnte. Neben der Behandlung von Malaria wird HCQ häufig zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen wie rheumatoider Arthritis und Sjögren-Syndrom eingesetzt (Haight et al., 2020), da es eine überaktive Immunreaktion unterdrücken kann. HCQ hat in letzter Zeit auch Schlagzeilen gemacht, weil Behauptungen über seine mögliche Wirksamkeit als Behandlung für COVID-19 aufgestellt wurden.

Die Forscher beschreiben eine Fallserie von sieben Patienten mit chronischem, refraktärem CRPS, bei denen bisherige Behandlungen unwirksam waren und die mit einer HCQ-Behandlung begonnen wurden. Fünf der sieben Patienten erlebten eine Verringerung der Schmerzen, sobald sie mit dem Medikament begannen. Vor der Einnahme von HCQ gaben die Patienten ihre Schmerzen mit durchschnittlich 6,8 auf einer Skala von 0 bis 10 an, wobei 0 für keine Schmerzen und 10 für die schlimmstmöglichen Schmerzen steht; nach Beginn der HCQ-Behandlung sanken die Schmerzen jedoch auf durchschnittlich 3,8.

Einige Patienten beobachteten auch Verbesserungen bei körperlichen Symptomen. Zum Beispiel stellte eine Patientin innerhalb der ersten Monate der HCQ-Behandlung einen Rückgang der Schwellung und Rötung ihres verletzten Fußes fest. Als sie die Behandlung absetzte, kehrten die Symptome jedoch zu ihrem vorherigen Schweregrad zurück. Nach Wiederaufnahme der Medikation verbesserten sich die Symptome erneut, was darauf hindeutet, dass HCQ zur Verbesserung beigetragen hatte.

Dann zurück an den (Labor-)Tisch

Motiviert durch diese Ergebnisse fragten sich Elena Haight und Emily Johnson, ehemalige Forschungsassistentinnen in Dr. Tawfik's Labor. Elena Haight und Emily Johnson, ehemalige Forschungsassistentinnen in Dr. Tawfik's Labor, fragten sich, ob die Verwendung des Medikaments in einem CRPS-Mausmodell helfen könnte, den Mechanismus aufzudecken, durch den HCQ CRPS verbessern kann.

CRPS kann in Mäusen mit Hilfe eines etablierten Beinbruch- und Gipsmodells modelliert werden. Drei Wochen nach dem Gipsen des Beins zeigen die Mäuse typische Anzeichen von CRPS - erhöhte Temperatur und Schwellung der verletzten Pfote - und Schmerzverhalten, wie z. B. weniger Gewicht auf die Pfote zu legen und erhöhte Empfindlichkeit gegenüber leichten Berührungen zu zeigen. Nachdem sie CRPS bei den Mäusen festgestellt hatten, verabreichten sie den Mäusen 7 Tage lang HCQ, entweder in einer niedrigen oder hohen Dosierung, und maßen dann erneut die CRPS-Anzeichen.

Nach einer Woche hatten die Mäuse, die mit der höheren HCQ-Dosis behandelt wurden, eine größere Reduktion der Pfotenwärme und Schwellung als die Mäuse, die nicht mit HCQ behandelt wurden. Außerdem zeigten die mit HCQ behandelten Mäuse eine geringere Empfindlichkeit gegenüber Berührungen der verletzten Pfote als die unbehandelten Mäuse. Darüber hinaus waren diese Effekte dosisabhängig, was bedeutet, dass die Mäuse, die mit einer höheren Dosis HCQ behandelt wurden, eine größere Schmerz- und Symptomreduktion aufwiesen als die Mäuse, die mit einer niedrigeren Dosis behandelt wurden.

Als nächstes untersuchten die Forscher die Wirkung von HCQ auf die Autoinflammation im Rückenmark, dem Ort der anfänglichen Modulation von Schmerzsignalen, wenn diese von der verletzten Gliedmaße zum Gehirn übertragen werden. Mikroglia sind Entzündungszellen im Rückenmark und im Gehirn, die, wenn sie aktiviert werden, Entzündungen fördern können, indem sie Proteine freisetzen, die als pro-inflammatorische Zytokine bezeichnet werden. Frühere Forschungen deuten darauf hin, dass HCQ die Mikroglia-Aktivierung in einem Modell der Multiplen Sklerose reduzieren kann und daher das Potenzial hat, Entzündungen zu verringern (Koch et al., 2015).

In dieser Studie beobachteten die Forscher eine signifikante Abnahme der Mikroglia-Aktivierung im Rückenmark von Mäusen, die mit HCQ behandelt wurden, wobei eine stärkere Abnahme bei den Mäusen beobachtet wurde, die mit der höheren Dosis behandelt wurden. Während HCQ keinen Effekt auf die pro-inflammatorischen Zytokinpiegel in der verletzten Pfote hatte, wurden im Rückenmark signifikante Reduzierungen zweier Arten von pro-inflammatorischen Zytokinen, IL-1 β und IL-6,

gemessen, was darauf hindeutet, dass HCQ über eine Verringerung der mikroglialen Aktivierung zu reduzierten Zytokinspiegeln im Rückenmark führte. Dieses Ergebnis deutet darauf hin, dass potenziell vorteilhafte Behandlungen für CRPS Medikamente beinhalten könnten, deren Wirkungen im Rückenmark und nicht in der verletzten Extremität lokalisiert sind.

Durchführbarkeitsstudien erforderlich

Insgesamt deuten die Ergebnisse dieser translationalen Studie darauf hin, dass die Reduzierung der Autoinflammation im Rückenmark ein möglicher Mechanismus von HCQ bei der Behandlung von CRPS sein könnte. Zusammen mit den klinischen Fallserien unterstützt diese Arbeit weitere Untersuchungen und Machbarkeitsstudien zu HCQ als eine mögliche Behandlungsoption für Patienten mit refraktärem CRPS.

automatisch übersetzt durch [deepl.com](https://www.deepl.com)