

AMB 2006, 40, 5

Gabapentin gegen Hitzewallungen bei Frauen mit Mammakarzinom

Nicht alle Frauen mit menopausalen Hitzewallungen bedürfen einer Pharmakotherapie. Wenn Hitzewallungen und Schwitzanfälle jedoch sehr stark sind, dann kann eine solche Therapie dringlich sein. Wie vor kurzem berichtet, musste eine schwedische Studie (HABITS) zur Östrogentherapie bei Frauen mit starken Hitzewallungen, bei denen ein Mammakarzinom geheilt erschien, wegen vermehrter Rezidive der Tumorerkrankung im Vergleich mit einer Placebo-Gruppe abgebrochen werden (1). Alternative Therapien unter Ausschluss von Östrogenen sind deshalb gefragt. Transdermales oder orales Clonidin sowie selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SERM: Venlafaxin, Fluoxetin, Paroxetin) haben in kontrollierten Studien Wirksamkeit gezeigt, jedoch ist die Gabe dieser Medikamente wegen UAW nicht unbedenklich. Die genannten alternativen Medikamente wirken über zentralnervöse Mechanismen. Hitzewallungen und Schwitzen in der (Post-)Menopause kommen offenbar über plötzliche sympatho-adrenerge Entladungen zustande, wenn die Konzentration von Östrogenen im Gehirn relativ schnell abfällt.

In einer kontrollierten Studie bei Frauen mit Hitzewallungen wurde gezeigt, dass auch Gabapentin (Neurontin[®] u.a.), ein Analogon der Gamma-Amino-Buttersäure (GABA), vermutlich durch seinen Effekt auf zentralnervöse „Voltage-gated“ Kalzium-Kanäle, die Intensität und Zahl von Hitzewallungen reduziert (2). Bisherige klinische Indikationen für Gabapentin sind Epilepsien, neuropathische Schmerzen, Restless-Legs-Syndrom, essentieller Tremor und Migräneprophylaxe. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) sind zahlreich aber dosisabhängig. Nachdem in einer Pilotstudie bei Frauen mit Brustkrebs und Hitzewallungen, die oft noch durch Tamoxifen verstärkt werden, Gabapentin wirksam zu sein schien (3), führten Pandya et al. aus Rochester und anderen Städten in den USA eine Acht-Wochen-Studie durch, in der 420 Frauen doppelblind entweder 300 mg/d oder 900 mg/d Gabapentin (aufgeteilt in drei Tagesdosen) oder Placebo einnahmen (4). Die Frauen mussten mindestens zwei Hitzewallungen/d haben. Durchschnittlich waren es acht bis neun/d von insgesamt etwa fünf Minuten Dauer. Die Frauen waren im Durchschnitt 54-55 Jahre alt, und 68-75% nahmen Tamoxifen. Vor Therapiebeginn und nach vier bzw.

acht Wochen Therapie mussten sie für je eine Woche ein Tagebuch führen, in das die Zahl und Dauer sowie der Schweregrad der Hitzewallungen eingetragen wurden.

Vor der Auswertung nach vier Wochen Therapie brachen je 15-18 Patientinnen der Gruppen von 137-144 Frauen die Studie ab. UAW spielten dabei in den Gabapentin-Gruppen keine größere Rolle als unter Plazebo. Zwischen der 4. und 8. Woche brachen je 6-9 Patientinnen pro Gruppe die Studie ab, davon 1-3 pro Gruppe wegen UAW. In der Plazebo-Gruppe nahm der Schweregrad der Hitzewallungen nach vier bzw. acht Wochen um 21% bzw. 15% ab, in der Gabapentin-Gruppe mit 300 mg/d um 33% bzw. 31% und in der 900 mg-Gruppe um 49% bzw. 46%. Nur der Effekt der höheren Gabapentin-Dosis war hinsichtlich Zahl und Schweregrad gegenüber der Plazebo-Gruppe signifikant unterschiedlich ($p = 0,0001$ nach vier Wochen und $p = 0,007$ nach acht Wochen).

UAW werden als gering angegeben. Neun Patientinnen unter 900 mg/d, sechs unter 300 mg/d und eine unter Plazebo brachen die Studie wegen Somnolenz und/oder Schwäche ab. Insgesamt wurde die Studie wegen UAW in der gleichen Reihenfolge der Gruppen von 10, 6 bzw. 6 Patientinnen abgebrochen.

Aus der Diskussion geht hervor, dass die SERM offenbar etwas stärker wirksam sind als 900 mg Gabapentin/d. Sie hemmen jedoch die Zytochrom-P450-Enzyme, die die Umwandlung von Tamoxifen in seinen aktiven Metaboliten Endoxifen katalysieren und beeinträchtigen hierdurch wahrscheinlich den Antiöstrogen-Effekt dieses von vielen Frauen mit Mammakarzinom eingenommenen Medikaments. Gabapentin wird angeblich im menschlichen Körper nicht metabolisiert und interferiert nicht mit Zytochrom-P450-Enzymen. Die UAW der oben erwähnten alternativen Medikamente für die Behandlung von Hitzewallungen und Schwitzeffekten zu vergleichen, ist nicht einfach, weil sie nicht vergleichend getestet worden sind. Es ist aber günstig, dass verschiedene Medikamente als Alternativen zu Östrogenen bei Frauen mit Kontraindikationen gegen letztere zur Verfügung stehen.

Diese Studie wurde vom US National Cancer Institute finanziell unterstützt. Die Firma Pfizer habe die Tabletten zur Verfügung gestellt, war nach Angaben der Autoren jedoch weder an der Planung noch an der Auswertung oder Publikation beteiligt.

Fazit: Gabapentin in der Dosierung von dreimal 300 mg/d ist offenbar zur Behandlung von Hitzewallungen bei Frauen mit Brustkrebs (vermutlich auch ohne Brustkrebs) geeignet. In dieser Dosierung scheinen wenig UAW aufzutreten. In der Roten Liste wird für andere Indikationen eine Tages-Höchst-Dosis von 3600 mg angegeben. Die Tagestherapiekosten für 900 mg Gabapentin betragen ca. 2,30 EUR.

Literatur

1. Holmberg, L., et al. (HABITS = **H**ormonal replacement therapy **A**fter **B**reast cancer – **I**s **i**T **S**afe?): Lancet 2004, **363**, 453; s.a. AMB 2004, **38**, 54.
2. Guttuso, T., et al.: Obstet. Gynecol. 2003, **101**, 337.
3. Pandya, K.J., et al.: Breast Cancer Res. Treat. 2004, **83**, 87.
4. Pandya, K.J., et al.: Lancet 2005, **366**, 818.