



Abb. 1. Änderung a) der Fettmasse und b) des diastolischen Blutdrucks (DBP) unter Melatonin und Placebo bei Patienten mit einer bipolaren Störung oder einer Schizophrenie [mod. nach 1]

Unterschiede in den demographischen Merkmalen zeigten sich in der sozialen Bindung und im Beschäftigungsverhältnis der Patienten. Von den bipolaren Patienten waren 55% Singles und 40% berufstätig, während von den schizophrenen Patienten 91,7% Singles und nur 12,5% berufstätig waren.

Mit Quetiapin und Risperidon wurden 75% der Melatonin-Patienten und 54,2% der Placebo-Patienten behandelt, die anderen jeweils mit Olanzapin und Clozapin.

Wirksamkeit: Es wurde ein signifikanter Unterschied in der Änderung des mittleren diastolischen Blutdrucks zwischen der Melatonin- und der Placebo-Gruppe festgestellt (-5,1 vs. +1,1 mmHg; $p=0,003$). Auch die Unterschiede in der Gewichtszunahme zwischen beiden Gruppen waren signifikant (+1,5 vs. +2,2 kg; $p=0,04$). Ein Trend zur Signifikanz zeigte sich bei der Änderung des BMI (+0,6 vs. +0,78 kg/m²; $p=0,08$) und des Gesamtkörperwassers (+0,95 vs. +0,6 kg; $p=0,076$).

Bei den übrigen Parametern wurden keine signifikanten Ergebnisse beobachtet.

Die Analyse der Ergebnisse getrennt nach der DSM-IV-TR-Diagnose ergab bei den *bipolaren Patienten* eine signifikante Differenz zwischen Melatonin- und Placebo-Behandlung in der Änderung des Anteils der Fettmasse (-0,03 vs. +2,8%; $p=0,004$), der Fettmasse (+0,2 vs. +2,7 kg; $p=0,032$) und des diastolischen Blutdrucks (-5,7 vs. +5,5 mmHg; $p=0,001$; **Abb. 1**). Eine Tendenz zur Signifikanz wurde bei der

Änderung des mittleren Triglyceridspiegels gefunden (-20 vs. +50,1 mg/dl; $p=0,08$).

In der *Schizophrenie-Gruppe* gab es zwischen der Melatonin- und Placebo-Gruppe bei keinem der untersuchten Parameter einen Unterschied.

Die Verbesserungen der psychischen Symptome, beurteilt mithilfe der erwähnten Skalen, waren in der Melatonin- und Placebo-Gruppe ähnlich. In beiden Gruppen traten keine unerwünschten Ereignisse auf.

Kommentar

Die Untersuchungen zeigen einen neuen Ansatz, die metabolischen Nebenwirkungen der neueren Antipsychotika bei bipolarer Erkrankung zu verringern. Über mögliche Ursachen der Unwirksamkeit von Melatonin bei schizophre-

Schmerztherapie

Antiepileptika zur Behandlung neuropathischer Schmerzen und der Fibromyalgie

Bei der Behandlung der diabetischen Neuropathie und der postzosterischen Neuralgie sind Gabapentin und Pregabalin besser wirksam als Placebo. Bei der Fibromyalgie besteht ein schwacher Therapieeffekt von Pregabalin. Die anderen Antiepileptika sind bei diesen Krankheitsbildern nicht wirksamer als Placebo.

 Mit einem Kommentar von Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen

Antiepileptika gehören zur Standardtherapie bei chronischen neuropathischen Schmerzen. In den letzten Jah-

ren Patienten diskutieren die Autoren nicht. Möglicherweise gibt es beim Auftreten metabolischer Störungen Unterschiede in den Stoffwechselwegen bzw. Steuerungsmechanismen zwischen beiden Erkrankungen. Schwachstellen dieser Studie sind unter anderen die sehr geringe Fallzahl und die Einbeziehung vier verschiedener Antipsychotika mit unterschiedlichen metabolischen Risikoprofilen. Die Verteilung dieser vier Medikamente auf die beiden Krankheitsgruppen geht aus der Arbeit nicht hervor. Weiterhin waren zusätzliche psychotrope Substanzen erlaubt, denen, wie beispielsweise Lithium, ebenfalls metabolische Effekte zugeschrieben werden. So handelt es sich hier vor allem um eine Pilotstudie, deren Ergebnisse unter besser kontrollierten Bedingungen bestätigt werden sollten.

Quellen

1. Romo-Nava F, et al. Melatonin attenuates antipsychotic metabolic effects: an eight-week randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial. *Bipolar Disord* 2014; 16:410–21.
2. Fachinformation Seroquel Prolong® Retardtabletten, August 2014.
3. Kozirog M, et al. Melatonin treatment improves blood pressure, lipid profile, and parameters of oxidative stress in patients with metabolic syndrome. *J Pineal Res* 2011;50: 171–82.

Priv.-Doz. Dr. Dieter Angersbach,
Wolfratshausen

drew Moore hat in der Rubrik *Clinical Review & Education* der Zeitschrift JAMA zehn Cochrane-Reviews ausgewertet, die insgesamt 91 randomisierte doppelblinde Studien zusammenfassen. In der Regel erfolgt bei diesen Studien die Behandlung über einen Zeitraum von 8 bis 12 Wochen. Der primäre Endpunkt bei den meisten der Studien ist eine Schmerzreduktion von mindestens 50%. Die Autoren haben für die einzelnen Antikonvulsiva und Schmerzkrankungen die Dosierung, die Zahl der Studien, die Zahl der Teilnehmer, die Erfolgsquoten, den Risikoquotienten, der das Ausmaß der Wirksamkeit gegenüber Placebo zeigt, und die Number needed to treat (NNT) berechnet.

Bei der *schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie* hat Gabapentin in Dosierungen zwischen 600 und 3600 mg am Tag einen Risikoquotienten von 1,8 mit einer Number needed to treat von 5,8. Pregabalin in Dosierung von 300 oder

600 mg ist geringfügig weniger wirksam, mit Risikoquotienten von 1,3 bzw. 1,5 und NNT von 11 bzw. 6,3. Lacosamid und Lamotrigin sind nicht wirksam. Bei der *postzosterischen Neuralgie* wurden nur Gabapentin und Pregabalin untersucht. Gabapentin hat einen Risikoquotienten von 1,7 und eine NNT von 7,5. In Dosierungen von 300 bzw. 600 mg hat Pregabalin einen Risikoquotienten von 2,7 bzw. 2,8 und eine Number needed to treat von 5,3 bzw. 4,0. Bei *zentralen neuropathischen Schmerzen*, beispielsweise nach Rückenmarksverletzungen oder Schlaganfall, wurde nur Pregabalin 600 mg untersucht, hier beträgt der Risikoquotient 3,6 und die NNT 5,6.

Pregabalin wurde in Dosierungen von 300, 450 und 600 mg am Tag zur Therapie der *Fibromyalgie* untersucht. Hier liegen die Risikoquotienten zwischen 1,5 und 1,7 und die NNT zwischen 9,8 und 14.



Kommentar

Diese Zusammenfassung von randomisierten Studien zeigt, dass bei neuropathischen Schmerzen und Fibromyalgie nur Gabapentin und Pregabalin besser wirksam sind als Placebo. Der Therapieeffekt ist allerdings nicht sehr ausgeprägt und die Number needed to treat ist relativ hoch. In der klinischen Praxis werden aber in aller Regel bei der Behandlung von neuropathischen Schmerzen Gabapentin oder Pregabalin mit trizyklischen Antidepressiva wie Amitriptylin und/oder retardierten Opioiden kombiniert.

Quelle

Moore A, et al. Antiepileptic drugs for neuropathic pain and fibromyalgia. JAMA 2014;312:182–3.

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener,
Essen

Multiple Sklerose

Glatirameracetat in der immunmodulatorischen Basistherapie

Glatirameracetat ist seit über zehn Jahren zur immunmodulatorischen Basistherapie der schubförmigen multiplen Sklerose (MS) zugelassen. Der Wirkstoff gehört hierfür wegen seines gut dokumentierten Wirksamkeits- und Sicherheitsprofils nach wie vor zu den Therapien der ersten Wahl, wie im September auf einem Satellitensymposium der Firma Teva in München auf dem Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) dargestellt wurde.

Glatirameracetat (Copaxone®) steht derzeit als Fertigspritze mit einer Dosis von 20 mg zur einmal täglichen subkutanen Injektion zur Verfügung. Das synthetische Polypeptid ist ähnlich zusammengesetzt wie das basische Myelinprotein, ein Bestandteil des Myelins.

Nach den derzeitigen Erkenntnissen greift Glatirameracetat modifizierend in Immunprozesse ein, die für die Pathogenese der multiplen Sklerose verantwortlich gemacht werden. Glatirameracetat bindet als Antigen an MHC-Proteine der Klasse II. Als Folge dieser Bindung verschiebt sich das

Gleichgewicht der T-Zellen (T-Zell-Shift). Die Bildung spezifischer T-Zellen vom entzündungshemmenden Th2/T_{reg}-Phänotyp wird gefördert, während auf der anderen Seite weniger T-Zellen vom entzündungsfördernden Th1-Typ entstehen. Die vermehrt gebildeten Th2-Zellen lassen sich im Blut nachweisen und können auch die Blut-Hirn-Schranke passieren.

Einsatz im Frühstadium verhindert Krankheitsprogression

Am besten wirken immunmodulatorische Substanzen wie Glatirameracetat, wenn sie in einem möglichst frü-

hen Stadium der Erkrankung eingesetzt werden. Unterhalb eines EDSS-Werts von 3 (Expanded disability status scale – Maß für die Behinderung) lässt sich die Krankheitsprogression am wirksamsten stoppen.

Glatirameracetat ist nicht nur zur Reduktion der Schubfrequenz bei Patienten mit schubförmiger multipler Sklerose (relapsing remitting MS, RRMS) zugelassen, sondern kann bereits zur Behandlung von Patienten mit einer klar definierten, ersten klinischen Episode (clinically isolated syndrome, CIS) eingesetzt werden, die ein hohes Risiko haben, eine klinisch gesicherte multiple Sklerose zu entwickeln.

Bei ihnen senkte Glatiramer das Risiko für eine Progression zu einer klinisch gesicherten MS. So war nach den 5-Jahres-Daten der PreCISe-Studie beim frühen Einsatz von Glatirameracetat die Zeit bis zum zweiten Schub, einer klinisch gesicherten MS (CDMS), um fast 1000 Tage länger als bei einem verzögerten Therapiestart. Außerdem blieb das Hirnvolumen unter der Therapie länger erhalten; die Reduktion