

kognitive Funktion ist, wird die Schädigung cholinergischer Neurone durch entsprechende Arzneimittel als möglicher Grund angesehen; weiterhin diskutiert wird ein Zusammenhang zwischen Anticholinergika, Gehirnvolumen und Kognition. Einige Tierversuche haben gezeigt, dass verminderte cholinerge Aktivität zu Verlust von Synapsen und Neurodegeneration führen kann.

In der vorliegenden Untersuchung wurden Daten aus der Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) und der Indiana Memory and Aging Study (IMAS) ausgewertet. Festgestellt werden sollte, ob der Gebrauch von Anticholinergika im Zusammenhang mit der kognitiven Leistungsfähigkeit, dem Glucosestoffwechsel im Gehirn, Hirnatrophie sowie der Entwicklung von leichten kognitiven Beeinträchtigungen oder Morbus Alzheimer steht.

Patienten

Eingeschlossen wurden 402 ältere Patienten mit normaler kognitiver Funktion aus der ADNI-Studie und 49 Patienten aus der IMAS-Studie. Davon wurden 60 (ADNI: 52; IMAS: 8) der Anticholinergika-Gruppe zugeordnet, definiert als Patienten, die zu Beginn der Untersuchung mindestens einen Monat lang Arzneimittel mit mittlerer oder starker anticholinergischer Wirkung eingenommen hatten. Zudem wurde die anticholinerge Belastung durch die Arzneimittel anhand einer vom Zentrum für Altersforschung der Indiana University entwickelten Skala (ACB [anticholinergic cognitive burden] score) quantifiziert.

Anhand verschiedener Skalen und bildgebender Verfahren wurden die zu untersuchenden Parameter bewertet. Die Ergebnisse wurden jeweils adjustiert (z. B. Begleiterkrankungen, Komedikation).

Ergebnisse

Kognitive Funktionen

Sowohl im Trail Making Test B zur Bestimmung exekutiver Funktionen als auch auf der Wechsler-Skala zur Messung von Gedächtnisfunktionen schnitten Patienten der Anticholinergika-

Gruppe signifikant schlechter ab als nicht behandelte Patienten (jeweils $p=0,04$; Patienten der ADNI-Studie).

Glucosestoffwechsel

Mittels Positronenemissionstomographie mit ^{18}F -Fluorodesoxyglucose (FDG-PET) wurde eine verminderte Glucoseverwertung im Gehirn in der Anticholinergika-Gruppe festgestellt ($p=0,03$).

Hirnatrophie

In verschiedenen Bereichen des Gehirns und besonders im Schläfenlappen, der wichtige Funktionen in der Gedächtnisbildung übernimmt, wurden unter Anticholinergika verstärkt Atrophien beobachtet (Untersuchung erfolgte mittels Magnetresonanztomographie).

Kognitive Beeinträchtigungen oder Morbus Alzheimer

Im weiteren Verlauf der Studie traten während einer mittleren Beobachtungsdauer von 32,1 Monaten kognitive Beeinträchtigungen oder Morbus Alzheimer ebenfalls signifikant häufiger bei mit Anticholinergika behandelten Per-

sonen auf (Hazard-Ratio 2,47; $p=0,01$; ADNI-Population). Dieser Effekt war besonders ausgeprägt, wenn die Patienten zusätzlich Amyloid-positiv waren.

Diskussion

In allen untersuchten Bereichen konnte ein negativer Einfluss durch die Anticholinergika-Therapie festgestellt werden. Bei den exekutiven Funktionen waren diese Effekte umso stärker, je höher die anticholinerge Belastung war; das Gleiche galt auch für das Ausmaß der Atrophien.

Fazit der Studienautoren

Die Studie unterstreiche, wie wichtig es sei, bei älteren Patienten zuerst die Risiken für kognitive Verschlechterungen abzuwägen, bevor man sich für die Behandlung mit Anticholinergika entscheidet.

Quelle

Risacher SL, et al. Association between anticholinergic medication use and cognition, brain metabolism, and brain atrophy in cognitively normal older adults. *JAMA Neurol* 2016;73:721–32.

Solvejg Langer,
Stuttgart

Schmerztherapie

Botulinumtoxin A zur Behandlung chronisch neuropathischer peripherer Schmerzen

Zwei lokale Injektionen von Botulinumtoxin A bei Patienten mit chronisch neuropathischen, durch periphere Nervenläsion bedingten Schmerzen sind einer Behandlung mit Placebo überlegen, so das Ergebnis einer in der Zeitschrift *Lancet Neurology* veröffentlichten Studie. Eine Allodynie scheint einen prädiagnostischen Wert für den Therapieerfolg zu haben.



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

Botulinumtoxin A (Botox®) ist seit Langem zur Behandlung von Dystonien und seit einiger Zeit auch zur Behandlung der Spastik zugelassen. Eine weitere Zulassung besteht für die chronische Migräne. Die klinische Erfahrung in der Vergangenheit hatte immer wieder gezeigt, dass Patienten, bei

denen eine Dystonie im Rahmen einer peripheren Nervenschädigung auftrat, nicht nur über eine Reduktion der dystonen Muskelbewegungen und der Muskelkrämpfe berichteten, sondern auch über eine Reduktion ihrer Schmerzen. Physiologischer Hintergrund der Wirkung von Botulinumtoxin in diesen

Tab. 1. Studiendesign [nach Attal N, et al. 2016]

Erkrankung	Chronisch neuropathische periphere Schmerzen
Studienziel	Wirksamkeit und Sicherheit wiederholter Gabe von Botulinumtoxin A in der Behandlung peripherer neuropathischer Schmerzen
Studientyp/Phase	Interventionsstudie/Phase IV
Studiendesign	Randomisiert, doppelblind, parallel, multizentrisch
Eingeschlossene Patienten	66
Intervention	Botulinumtoxin A, subkutan, max. 300 Einheiten (n=34) Placebo (n=32)
Primärer Endpunkt	Schmerzintensität (0 bis 10)
Sponsor	Hospital Ambroise Paré Paris
Studienregister-nummer	NCT01251211 (ClinicalTrials.gov)

Fällen ist offenbar eine Bindung an periphere C-Fasern. Kleinere Studien bei neuropathischen Schmerzen wie beispielsweise der postzosterischen Neuralgie hatten eine Wirksamkeit von Botulinumtoxin A gezeigt. Sorgfältig geplante und durchgeführte randomisierte Placebo-kontrollierte Studien gab es aber bisher nicht.

Die vorliegende Studie wurde in Frankreich und Brasilien durchgeführt. Es handelte sich um eine doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie (**Tab. 1**). Eingeschlossen wurden Patienten mit chronisch neuropathischen Schmerzen mit einem mittleren Schmerzscore von mindestens 4 auf einer Skala von 0 bis 10 und einer Schmerzdauer von mindestens sechs Monaten. Die meisten Patienten hatten eine traumatische oder chirurgisch verursachte periphere Nervenschädigung. Die Patienten erhielten entweder zwei subkutane Gaben von Botulinumtoxin im schmerzhaften Areal mit bis zu 300 Einheiten oder Placebo im Abstand von zwölf Wochen. Der primäre Endpunkt war die Änderung

verglichen mit der Baseline der vom Patienten berichteten mittleren wöchentlichen Schmerzintensität über einen Zeitraum von 24 Wochen nach der ersten Injektion.

Zwischen Oktober 2010 und August 2013 wurden 152 Patienten gescreent und 68 randomisiert. Für die Endauswertung in der Intention-to-treat-Analyse standen die Ergebnisse von 34 Patienten in der Botulinumtoxin-A-Gruppe und 32 Patienten in der Placebo-Gruppe zur Verfügung. Die Patienten waren im Mittel 52 Jahre alt, und jeweils die Hälfte waren Männer und Frauen. Bei 45% war der Schmerz im Bereich der oberen Extremität lokalisiert, bei 37% an der unteren Extremität und bei den übrigen am Rumpf. Die mittlere Dauer der chronischen Schmerzen betrug 5,7 Jahre, und die mittlere Schmerzintensität auf einer Skala von 0 bis 10 betrug 6,5. Zwei Drittel der Patienten waren mit trizyklischen Antidepressiva vorbehandelt und 30% mit Gabapentin oder Pregabalin, 50% nahmen Opioide ein.

Die mittlere Schmerzintensität in der Baseline betrug in der Botulinumtoxin-A-Gruppe 6,5 und nach 24 Wochen 4,6. In der Placebo-Gruppe war die Schmerzintensität bei der Baseline 6,4 und am Ende der Behandlung 5,8. Der Unterschied zwischen Botulinumtoxin A und Placebo war signifikant ($p < 0,0001$). Über die Zeit gemessen war der Therapieeffekt bereits nach zwei Wochen nachweisbar und hielt über 24 Wochen an. Bei den sekundären Zielparametern waren paroxysmale einschließende Schmerzen und die Allodynie ebenfalls unter Botulinumtoxin A signifikant gebessert. Bei einer Skala, die Angst maß, fand sich eine signifikante Besserung, die Depressionsskala war unverändert. Die Schlafqualität besserte sich ebenfalls unter der Behandlung mit Botulinumtoxin A.



Kommentar

Dies ist die erste große, gut geplante und durchgeführte Studie zum therapeutischen Einsatz lokaler Botulinumtoxin-A-Injektionen bei chronisch neuropathischen Schmerzen. Der Therapie-Unterschied ist in absoluten Zahlen nicht sehr groß, aber signifikant. Dabei muss berücksichtigt werden, dass die Patienten bereits seit mehr als fünf Jahren unter den chronisch neuropathischen Schmerzen litten und eine gleichzeitig bestehende kombinierte medikamentöse Schmerztherapie offenbar nicht ausreichend wirksam war. Der große Vorteil von Botulinumtoxin A ist, dass keine zentralen Nebenwirkungen auftreten. Es wurde von den Patienten lediglich über Schmerzen an der Injektionsstelle geklagt. Die Autoren berechneten auch, wie sich ihre Studie in die bisherigen Metaanalysen, die eine Number needed to treat (NNT) berechnet hatten, einfügt. Die Number needed to treat in dieser Studie betrug 7,3. Zum Vergleich: Ergebnissen aus anderen Studien zufolge beträgt die NNT für die Behandlung mit Pregabalin 7,7, mit potenten retardierten Opioiden 4,3 und mit trizyklischen Antidepressiva 3,6. Derzeit handelt es sich bei der lokalen Anwendung von Botulinumtoxin noch um eine Off-Label-Indikation. Sie ist aber erwägenswert bei Patienten, die eine medikamentöse Therapie wegen Nebenwirkungen nicht tolerieren oder bei denen Opioide wegen einer hohen Suchtgefahr nicht eingesetzt werden können.

Quelle

Attal N, et al. Safety and efficacy of repeated injections of botulinum toxin A in peripheral neuropathic pain (BOTNEP): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2016;15:555–65.

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener,
Essen