

on, also eine Symptomfreiheit in Bezug auf die Depression (HAMD-Score  $\leq 7$  oder MADRS-Score  $\leq 10$ ). Und damit verringert sich maßgeblich das Rückfallrisiko.

Der selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer Duloxetin (Cymbalta®) führte in Placebo-kontrollierten Studien zu einer ausgeprägten Besserung von Schmerzsymptomen (Schmerzen allgemein, Rückenschmerzen, Schulterschmerzen). Dies ist nicht nur Ausdruck einer Besserung der Depression, sondern beruht zu einem guten Teil auf einer substanz-

eigenen schmerzlindernden Wirkung. Einer Pfadanalyse zufolge betrug dieser direkte Effekt von Duloxetin in Bezug auf den Gesamtschmerz 50,6%, auf Rückenschmerzen 61,3% und auf Schulterschmerzen 58,8% der Gesamtwirkung auf die Schmerzbeurteilung. Aufgrund der direkten analgetischen Wirkung ist Duloxetin inzwischen auch für die Schmerzbehandlung bei diabetischer Polyneuropathie zugelassen. Eine gute Wirkung der täglichen Einmaldgabe von 60 mg Duloxetin auf die psychischen wie auf die körperlichen Beschwerden zeigte sich auch in einer

unlängst veröffentlichten Phase-IV-Studie, die in den USA mit 3431 ambulanten Patienten mit diagnostizierter Depression und körperlichen Beschwerden durchgeführt wurde.

**Quelle**

Prof. Dr. J.-Matthias Graf von der Schulenburg, Hannover, Prof. Dr. med. Max Schmauß, Augsburg, Pressegespräch „Die Therapie von Depression mit Schmerz im Spannungsfeld von Klinik und Ökonomie“, Berlin, 22. November 2006, veranstaltet von Lilly Deutschland und Boehringer Ingelheim.

ho

**Diabetische Polyneuropathie**

**Duloxetin zur Behandlung neuropathischer Schmerzen**

Bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen sollte möglichst frühzeitig schmerztherapeutisch interveniert werden. Mit dem selektiven Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer Duloxetin (Cymbalta®) steht für Patienten mit Schmerzen aufgrund von diabetischer Polyneuropathie seit 2005 eine neue Option zur symptomatischen Schmerztherapie zur Verfügung.

Hintergrund für die Forderung nach einer raschen analgetischen Therapie sind Erkenntnisse zur Schmerzchronifizierung. So weiß man heute, dass repetitive Schmerzreize Sensibilisierungsvorgänge im Gehirn induzieren und dadurch zu dauerhaften Veränderungen in der Schmerzmatrix führen können. Langfristig kann dies bedeuten, dass sich der Schmerz intensiviert und schwieriger zu behandeln ist.

**Reduktion von Schmerzen bereits in der ersten Behandlungswoche**

Durch die Zulassung von Duloxetin (Cymbalta®) wurde das Spektrum der Wirkstoffe für eine symptomatische Schmerztherapie erweitert. Die analgetische Wirksamkeit des selektiven und balancierten Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmers (SSNRI) wurde in drei großen Studien an insgesamt 1363 Patienten mit Schmerzen aufgrund von diabetischer Polyneuropathie (DPNP) unter Beweis gestellt. In allen drei Studien wurden konsistente Ergeb-

nisse erzielt. Die Schmerzen von Patienten mit DPNP wurden durch Duloxetin (1-mal oder 2-mal 60 mg/d) bereits in der ersten Woche der Behandlung und anhaltend bis zum Studienende signifikant reduziert ( $p < 0,01$  bzw.  $p < 0,001$ ). Die schmerztherapeutische Behandlung hatte für die betroffenen Patienten einen

direkten alltagsrelevanten Nutzen. So wurden allgemeine Aktivitäten wie die Gehfähigkeit, die Arbeitsfähigkeit sowie Beziehungen zu Freunden von den mit Duloxetin (2 x 60 mg/d) behandelten Patienten signifikant besser bewertet als unter Placebo ( $p < 0,001$  bzw.  $p < 0,05$ ). Parallel zur Besserung der funktionellen Einschränkungen berichteten die mit Duloxetin behandelten Patienten verglichen mit Placebo über mehr Lebensfreude, eine ungetrübtere Stimmungslage und einen besseren Schlaf (Abb. 1;  $p < 0,01$ ). Die Behandlung mit dem SSNRI erwies sich als sicher und gut verträglich. Ein Abbruch aufgrund von Nebenwirkungen war unter Verum zwar häufiger als unter Placebo (60 mg/d: 4,3%; 120 mg/d: 12,1%; Placebo: 2,6%), doch viele Nebenwirkungen,

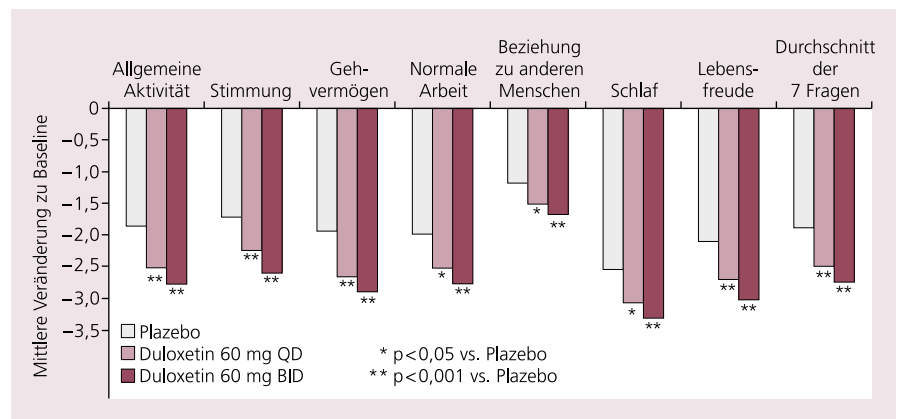


Abb. 1. Patienten mit Schmerzen aufgrund von diabetischer Polyneuropathie profitieren in vielerlei Hinsicht von der Behandlung mit Duloxetin: Funktionelle Einschränkungen, gemessen anhand des Brief Pain Inventory, sind seltener und die Patienten haben eine deutlich höhere Lebensqualität (Ergebnisse von Patienten, die die Studie beendet haben) [Chappell AS et al., EFNS, Athen 2005]

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.ppt-online.de

wie Übelkeit, Schwindel und Schläfrigkeit waren passager und auf die erste Behandlungswoche beschränkt. Durch die Behandlung mit Duloxetin wurden weder die Blutzuckereinstellung, das Gewicht noch sonstige Vitalparameter klinisch relevant beeinflusst. Inzwischen wurde Duloxetin von der Deutschen Diabetesgesellschaft in deren Leitlinie zur Therapie der sensorischen Neuropathie bei Diabetes

mellitus Typ 1 und Typ 2 als Option zur symptomatischen Schmerztherapie aufgenommen.

#### Quellen

Prof. Dr. Dan Ziegler, Düsseldorf, Prof. Dr. Thomas Tölle, München, Prof. Dr. Göran Hajak, Regensburg, Symposium „Neue Therapieoptionen beim neuropathischen Schmerz“, 12. März 2006, Frankfurt am Main, veranstaltet von Lilly Deutschland und Boehringer Ingelheim.

Dr. Thomas Forst, Mainz, Pressekonferenz „Damit der Schmerz nachlässt! – Das moderne Antidepressivum Duloxetin mit schmerzhemmender Wirkung bei diabetischer Polyneuropathie“, 12. März 2006, Frankfurt am Main, veranstaltet von Lilly Deutschland und Boehringer Ingelheim.

Haslbeck M, et al. Diabetische Neuropathie. Diabetologie 2006;1(Suppl 2):S181–7 (<http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de> > Praxisleitlinien).

Ulla Satzger-Harsch,  
Ostfildern

## Schizophrenie

### Atypische Neuroleptika wirksam bei gewalttätigen Patienten

**Bei schizophrenen Patienten mit gewalttätigem und aggressivem Verhalten zeigte Clozapin eine größere Wirksamkeit als Olanzapin, Olanzapin wiederum war wirksamer als Haloperidol. Während diese Substanzen in ihrem antiaggressiven Effekt differierten, unterschieden sie sich in ihrer antipsychotischen Wirkung nicht wesentlich.**

Gewalttätiges und aggressives Verhalten von Patienten mit Schizophrenie hat schwerwiegende klinische und gesellschaftliche Folgen. Es ist der häufigste Grund für die Einweisung in eine geschlossene psychiatrische Abteilung. Setzt sich das aggressive Verhalten fort, verlängert es den Klinikaufenthalt und kann eine wichtige Barriere für eine angemessene Eingliederung in die Gesellschaft darstellen. Nur ein kleiner Teil der schizophrenen Patienten ist gewalttätig, dennoch stigmatisiert dieses Verhalten die vielen nicht aggressiven Patienten. Obwohl Gewalttätigkeit einen großen Einfluss auf das Leben schizophrener Patienten nimmt, gibt es bislang nur wenige Untersuchungen zu einer geeigneten Medikation.

Die atypischen Neuroleptika unterscheiden sich pharmakologisch von herkömmlichen Neuroleptika durch eine geringere Affinität zu Dopamin-D<sub>2</sub>-Rezeptoren sowie eine höhere Affinität zu Serotonin(5-HT<sub>1A</sub>, 2A, 2C, 3, 6, 7)- und Noradrenalin-alpha-1- und -alpha-2-Rezeptoren. Noradrenalin und insbesondere Serotonin werden mit gewalttätigem Verhalten in Verbindung gebracht. Substanzen, die 5-HT<sub>1A</sub>- und 5-HT<sub>2</sub>-Rezep-

toren blockieren, scheinen selektive antiaggressive Wirkungen zu besitzen.

#### Studienziel und -design

Erstmals wurde in einer randomisierten, klinischen Doppelblindstudie die Wirksamkeit atypischer Antipsychotika auf gewalttätiges und aggressives Verhalten hospitalisierter Patienten mit Schizophrenie und schizoaffektiven Erkrankungen untersucht. Die Studie wurde in Parallelgruppen über 12 Wochen durchgeführt. Verglichen wurden die beiden atypischen Neuroleptika Clozapin (Leponex®) und Olanzapin (Zyprexa®) sowie Haloperidol (Haldol®). Die Patienten, die alle stationär in einer staatlichen psychiatrischen Einrichtung untergebracht waren und für die in dieser Zeit ein körperlicher Angriff auf andere Personen sowie anhaltendes aggressives Verhalten (physisch, verbal oder auf Gegenstände gerichtet) belegt waren, wurden folgendermaßen in drei Gruppen randomisiert:

- Clozapin (n=37)
- Olanzapin (n=37)
- Haloperidol (n=36)

Die drei Studiengruppen waren in den Ausgangscharakteristika, wie Alter, Ge-

schlecht, Rasse, aber auch in anderen Parametern wie Länge der Hospitalisierung vor Studieneintritt (durchschnittlich 48 Tage) oder Anzahl der gewalttätigen Episoden vergleichbar.

Die 12-wöchige Studienphase setzte sich aus einer sechswöchigen Eskalationsperiode mit fixer Dosierung und einer sechswöchigen Periode mit variabler Dosierung zusammen. Während der ersten sechs Wochen wurde die vorangegangene antipsychotische Medikation allmählich abgesetzt, während die Dosen von Olanzapin, Clozapin und Haloperidol auf ihre Zielwerte (20, 500 und 20 mg/d) erhöht und bis zum Ende der ersten Studienperiode beibehalten wurden. Während der zweiten sechs Wochen konnte die antipsychotische Dosierung in folgenden Bereichen schwanken:

- Clozapin: 200–800 mg/d
- Olanzapin: 10–35 mg/d
- Haloperidol: 10–30 mg/d

Anzahl und Schwere der körperlichen Angriffe wurden mit Hilfe der Subskala körperliche Aggression der Modified Overt Aggression Scale (MOAS) ermittelt, die Schwere aller aggressiven Ereignisse mit der Gesamtpunkteskala auf der MOAS. Psychiatrische Symptome wurden mit Hilfe der Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) erfasst.

#### Studienergebnis

Durch eine Behandlung mit Clozapin konnten die Anzahl und Schwere körperlicher Angriffe der Patienten sowie die Gesamttaggression signifikant stärker reduziert werden als durch Gabe von Olanzapin oder Haloperidol. Olanzapin wiederum erwies sich Haloperidol überlegen. Deutliche Unterschiede bei der