

Migräneprophylaxe

Ermittlung des Placebo-Effekts

Die Placebo-Rate in randomisierten Studien zur Migräneprophylaxe liegt für Responder – das sind Patienten, die eine Reduktion der Migränezfrequenz von mehr als 50 % aufweisen – bei 21 %. Die Placebo-Rate ist bei Studien, die in Europa durchgeführt werden, größer als bei Studien, die in den USA durchgeführt werden.

In klinischen Studien zum Einsatz von Methoden zur Migräneprophylaxe, seien sie medikamentös oder nicht medikamentös, ist nach den Empfehlungen der Internationalen Kopfschmerzgesellschaft und der europäischen Arzneimittelagentur (EMA) der Einsatz von und der Vergleich gegenüber Placebo erforderlich. Nur so kann ein unspezifischer von einem spezifischen Effekt unterschieden werden.

In einer Metaanalyse wurden daher in 32 Publikationen zur medikamentösen Prophylaxe der Migräne Wirkungen und Nebenwirkungen von Placebo untersucht.

Der Anteil der Patienten, die bei Gabe von Placebo eine mindestens 50%ige Reduktion der Migränezfrequenz zeigten, betrug 21 %. Bei Studien mit Parallelgruppendesign war der Placebo-Effekt mit 22 % signifikant größer als bei Cross-over-Studien ($p < 0,01$). Der Placebo-Effekt war in Studien in Europa

mit 25,4 % signifikant größer als in Studien, die in Nordamerika durchgeführt wurden. Dort betrug der Placebo-Effekt nur 16,8 % ($p < 0,001$).

Über alle Studien hinweg betrug die durchschnittliche Reduktion der Migräneattacken bei Gabe von Placebo 0,8 Attacken pro Monat. Dies entspricht einer mittleren Reduktion der Migränezfrequenz von 18 %.

30 % aller Patienten, die mit Placebo behandelt wurden, klagten über Nebenwirkungen, der Prozentsatz war mit 63 % in Nordamerika signifikant höher als mit 22 % in Europa ($p < 0,01$).

Kommentar

Verglichen mit Studien zur Akuttherapie von Migräneattacken zeigen die Ergebnisse der vorliegenden Metaanalyse, dass die Placebo-Rate bei der Migräneprophylaxe deutlich niedriger liegt als bei der Akuttherapie von Migräneattacken.

In der Studie werden große Unterschiede in der Reaktion auf Placebo zwischen den Vereinigten Staaten und Europa gezeigt, so dass es bei der Neuentwicklung von Medikamenten wünschenswert ist, auf beiden Kontinenten Studien durchzuführen.

Besonders auffällig ist der große Unterschied in den Nebenwirkungsraten. Dies mag damit zusammenhängen, dass bei einem Teil der Studien, die in den Vereinigten Staaten durchgeführt werden, aktiv nach Nebenwirkungen gefragt wird, während in Europa überwiegend spontan berichtete Nebenwirkungen erfasst werden.

Für die Planung von klinischen Studien ist es besonders wichtig zu wissen, dass bei Cross-over-Studien der Placebo-Effekt geringer ist als bei Studien mit Parallelgruppendesign. Wenn Budgetrestriktionen bestehen und nur kleine Patientenzahlen rekrutiert werden können, ist also das Cross-over-Design vorzuziehen.

Quelle

Macedo A, et al. Placebo response in the prophylaxis of migraine: a meta-analysis. Eur J Pain 2008;12:68–75.

Prof. Dr. H. C. Diener, Essen

Diabetische Polyneuropathie

Absteigende Schmerzhemmung stark machen

Von den mittlerweile 6 Millionen Diabetikern hierzulande entwickeln nach heutigem Forschungsstand rund 30 % eine diabetische Polyneuropathie (DPNP), die bei bis zu einer halben Million Menschen mit Schmerzen einhergeht. Um einer Chronifizierung der Schmerzerkrankung vorzubeugen, sollte möglichst frühzeitig interveniert werden.

Von Bedeutung ist in diesem Zusammenhang auch die *affektive Komponente* des Schmerzgeschehens. Die Schmerzafferenzen erfahren im Thalamus eine Zweiteilung. Hier wird eine Bahnung in die rein sensorischen Areale des Kortex projiziert, die für die eigentliche Schmerzempfindung verantwortlich ist. Die andere Schmerzleitung läuft über

das limbische System und den Cingulus in den Frontalkortex. Dieses Areal, zuständig für die affektive Komponente der Schmerzwahrnehmung, vergrößert sich bei ständig wiederholtem Schmerzreiz. Durch diese Schmerzerwartung kommt es zu einer zentralen Verstärkung auch kleinerer Signale aus der Peripherie.

Die DPNP ist immer noch erheblich unterdiagnostiziert. Selbst eine schwere Form wird nur von gut 70 % der Endokrinologen erkannt, bei leichten und moderaten Erkrankungen sind es sogar nur ein Drittel richtig diagnostizierter Fälle. Allerdings sind dies amerikanische Zahlen (Herman WH, Kennedy L, Diab Care 2005).

Erschwerend bei der Diagnostik ist die *individuelle Ausprägung* der Symptome. Die distal-symmetrische PNP ist zwar die häufigste Manifestationsform, aber diese Symptomlokalisation muss nicht zwangsläufig vorliegen. Ebenso sind zwar meist die Füße zuerst betroffen, aber es gibt auch Patienten, bei denen die Symptomatik in den Händen beginnt. Die Einschränkung des Pa-

tellar- und Achillessehnen-Reflexes ist wohl oft vorhanden, aber eben nicht immer.

Empfohlen wird, bereits bei der Diagnostikstellung Diabetes mellitus den Patienten über die möglichen Schädigungen der kleinen Gefäße zu informieren, also auch über die DPNP, so dass er darauf vorbereitet ist und schon bei anfänglichen Beschwerden eine Rückmeldung geben kann.

Die DPNP hat erhebliche Auswirkungen auf die *Lebensqualität*. Weit über die Hälfte der Patienten klagen über eine substanzielle Beeinträchtigung der Lebensfreude, auch verursacht durch erhebliche Schlafprobleme. Arbeit und Mobilität leiden darunter ebenso wie soziale Aktivitäten. Eine oft zu beobachtende deutlich herabgeminderte Stimmung wiederum wirkt sich auf die Qualität von sozialen Beziehungen aus. Ein wichtiger Ansatz bei der Behandlung der schmerzhaften DPNP ist die *Aktivierung der absteigenden Schmerzhemmung*. Denn neuropathische Schmerzen sind mit einer vermehrten Erregbarkeit und einer verminderten Hemmung auf-

steigender Schmerzbahnen assoziiert. Die absteigende Schmerzhemmung, im Frontalhirn generiert, kann die aufsteigenden Signale modulieren. Dieses schmerzhemmende System wird durch noradrenerge und serotonerge Transmitter reguliert. Daher kann die gesteigerte Verfügbarkeit von Serotonin und Noradrenalin die Schmerzhemmung zentral fördern.

Schmerzreduktion durch Duloxetin

Das für die Behandlung der DPNP zugelassene Duloxetin (Cymbalta®), ein selektiver Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI), konnte bereits in mehreren Studien seine Effektivität bei der schmerzhaften DPNP unter Beweis stellen. Der duale Wirkungsmechanismus greift ab dem dritten Behandlungstag, an welchem Duloxetin bezüglich einer 30%igen Schmerzreduktion bereits eine signifikante Überlegenheit gegenüber Placebo erlangt (Pritchett 2007). Durch die Schmerzreduktion in der Nacht, in drei Studien nachgewiesen (Goldstein 2005, Wernicke 2006, Raskin 2005), verbessert sich

zudem der erholsame Schlaf. Ebenfalls konnten korrelative Verbesserungen des Wohlbefindens von Patienten, die mit der Schmerzreduktion einhergehen, festgestellt werden (Farar 2006).

Duloxetin kann sowohl in der Dosierung 60 mg/d als auch 2-mal 60 mg/d verabreicht werden. Sollte eine Gabe von 60 mg/d keine Wirkung zeigen, kann durchaus eine Erhöhung auf 120 mg/d versucht werden.

Die häufigste Nebenwirkung ist Übelkeit, die jedoch transients Natur ist. Weitere – ebenfalls passagere – Nebenwirkungen sind Somnolenz, Schwindel und Kopfschmerz. Diese Nebenwirkungen können jedoch durch vorsichtiges Aufdosieren minimiert werden.

Quelle

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Thomas Töle, München, Pressegespräch „Therapievorsprung durch Cymbalta®? Daten zur Funktionsverbesserung beim DPNP-Patienten in Physis und Psyche“, veranstaltet von Boehringer Ingelheim und Lilly Deutschland GmbH im Rahmen des Deutschen Schmerz- und Palliativtages, Frankfurt, 6. März 2008.

Reimund Freye, Baden-Baden

Schizophrenietherapie

Klarer Kopf, aber schwacher Körper?

Die Schizophrenie-Therapie muss neben dem Kopf auch den Körper vermehrt als „therapeutisches Zielorgan“ berücksichtigen. Denn die Erkrankung führt nicht nur zu einer Störung der Informationsverarbeitung. Offenbar trägt das Gehirn auch direkt zum Auftreten metabolischer Störungen bei. Die Auswahl des geeigneten Antipsychotikums sollte daher im Hinblick auf eine balancierte Wirksamkeit und Verträglichkeit erfolgen.

Epidemiologische und klinische Studien weisen seit einiger Zeit auf eine deutlich erhöhte Vulnerabilität schizophrener Patienten für kardiovaskuläre Ereignisse hin. Bislang war man der Ansicht, dass überhöhte Glucose- und Lipidwerte im Blut, wie man sie bereits bei Antipsychotika-naiven Patienten findet, vor allem eine Folge eines ungesunden Lebensstils sind. Neuere Studien weisen aber darauf hin, dass das Gehirn auch direkt den Fett- und Glucose-Stoffwechsel beeinflusst. Eine antipsychotische Therapie sollte daher regelhaft zusam-

men mit einem internistischen Monitoring und – falls nötig – therapeutischen Konsequenzen betrieben werden. In der CATIE-Studie hatten zu Therapiebeginn 88% der Patienten eine unbehandelte Dyslipidämie, 62,4% eine unbehandelte Hypertonie und 30,2% einen unbehandelten Typ-2-Diabetes.

Keine neuen Probleme auslösen

Das hat Konsequenzen für die Auswahl des geeigneten Antipsychotikums. Neben einer wirksamen Kontrolle der Psychose kann man mit einer

stoffwechselneutralen Medikation auch unerwünschten kardiometabolischen Langzeiteffekten vorbeugen. Unter diesen Kriterien ist Ziprasidon eine Option. Es hat sich in klinischen Studien sowie in der naturalistisch angelegten CATIE-Studie als stoffwechselneutral erwiesen. Damit ist Ziprasidon auch in der Umstellungssituation eine wichtige Alternative. Das Antipsychotikum besitzt eine lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung mit der höchsten Effektstärke bei einer Tagesdosis von 120 bis 160 mg. Die maximale Bioverfügbarkeit wird erreicht, wenn Ziprasidon zusammen mit einer leichten Mahlzeit von mindestens 500 kcal eingenommen wird.

Quelle

Prof. Dr. med. Michael Deuschle, Mannheim, Pressehintergrundgespräch „Optimale Wirksamkeit und gute Verträglichkeit – erfolgreiche antipsychotische Therapie mit Zeldox®“, Frankfurt/Main, 2. April 2008, veranstaltet von Pfizer GmbH.

Dr. Alexander Kretschmar, München