

der motorischen und nichtmotorischen Behinderung. Der mithilfe der MRI gemessene Eisengehalt des Gehirns war ebenfalls ein explorativer Endpunkt.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 372 Teilnehmer in die Studie aufgenommen, 186 erhielten Deferipron und 186 Placebo. Die Studienteilnehmer waren im Mittel 62 Jahre alt und 63 % waren Männer. Die Krankheit bestand im Mittel seit 105 Tagen. Der MDS-UPDRS-Score betrug 34. Ein Fortschreiten der Symptome führte bei 22,0 % der Teilnehmer in der Deferipron-Gruppe und bei 2,7 % der Teilnehmer in der Placebo-Gruppe zur Einleitung einer dopaminergen Therapie. Der mittlere MDS-UPDRS-Gesamtscore verschlechterte sich um 15,6 bzw. 6,3 Punkte. Die Differenz betrug 9,3 Punkte zuungunsten von Deferipron (95%-Konfidenzintervall 6,3–12,2; $p < 0,001$). Der nigrostriatale Ei-

sengehalt nahm in der Deferipron-Gruppe stärker ab als in der Placebo-Gruppe. Die wichtigsten schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei Deferipron waren eine Agranulozytose bei zwei Teilnehmern und eine Neutropenie bei drei Teilnehmern.

Kommentar

Die Ergebnisse dieser Studie waren sehr überraschend. Obwohl sich in der Kernspintomographie eine signifikante Reduktion des Eisengehalts in der Substantia nigra unter aktiver Therapie fand, verschlechterte sich die Symptomatik der Parkinson-Erkrankung in der Gruppe, die Deferipron erhielt.

Der Studienansatz selbst ist richtig: Eine mögliche neuroprotektive Therapie bei Morbus Parkinson kann am besten im Frühstadium der Erkrankung untersucht werden, wenn der mögliche Therapieerfolg nicht durch eine dopamin-

erge Medikation kontaminiert ist. Die Beobachtung, dass insbesondere in den ersten drei Monaten die Parkinson-Symptomatik in der Verum-Gruppe schlechter wurde, könnte darauf hinweisen, dass Deferipron eine antidopaminerge Nebenwirkung hat.

Die Ergebnisse der Studie rechtfertigen auch in Zukunft nicht, Eisenchelatoren in der Therapie des Morbus Parkinson einzusetzen.

Quelle

Devos D, et al. Trial of deferiprone in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2022;387:2045–55.

Literatur

1. Devos D, et al. Targeting chelatable iron as a therapeutic modality in Parkinson's disease. *Antioxid Redox Signal* 2014;21:195–210.

Schmerztherapie



Wirksamkeit von Antidepressiva zur Therapie chronischer Schmerzen bei Erwachsenen

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

In einer Auswertung von systematischen Übersichtsarbeiten fanden sich Belege für die Wirksamkeit von Antidepressiva bei chronischen Schmerzen bei elf der 42 Vergleiche. Sieben der elf Vergleiche galten der Wirksamkeit von Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern. Bei den anderen 31 Vergleichen waren die Antidepressiva entweder unwirksam oder die Belege für die Wirksamkeit waren nicht schlüssig. Die Ergebnisse legen nahe, dass ein differenzierterer Ansatz bei der Verschreibung von Antidepressiva bei Schmerzzuständen notwendig ist.

Bei einer Vielzahl von chronischen Schmerzerkrankungen werden Antidepressiva entweder als Monotherapie oder in Kombination mit Analgetika therapeutisch eingesetzt. Allerdings ist die Datenlage bezogen auf große Placebo-kontrollierte Studien schlecht. Die Autoren wollten daher die

Wirksamkeit von Antidepressiva bei 22 unterschiedlichen Schmerzzuständen untersuchen.

Studiendesign

Es wurden systematische Übersichten zur Therapie chronischer Schmerzen in PubMed, Embase, PsycINFO und im

Cochrane Central Register of Controlled Trials bis Juni 2022 gesucht und ausgewertet. Kriterium für die Auswahl der Studien waren systematische Übersichtsarbeiten zum Vergleich eines bestimmten Antidepressivums mit Placebo bei 22 chronischen Schmerzerkrankungen bei Erwachsenen. Zwei Gutachter extrahierten unabhängig voneinander die Daten. Der wichtigste Endpunkt war die Schmerzintensität. Bei Kopfschmerzerkrankungen war der primäre Endpunkt die Häufigkeit der Kopfschmerzen. Die Ergebnisse der Studien wurden in eine Skala von 0 (keine Schmerzen) bis 100 (stärkste Schmerzen) umgerechnet und in der Regel als Mittelwertdifferenzen (mit 95%-Konfidenzintervall [95%-KI]) zwischen Verum und Placebo dargestellt. Wenn für einen Endpunkt Ergebnisse von mehreren Zeitpunkten angegeben waren, wurden die Daten zu dem Zeitpunkt extrahiert, der dem Ende der Behandlung am nächsten lag. Die Ergebnisse wurden bei jedem Vergleich als wirksam, nicht wirksam oder nicht schlüssig bewertet.

Ergebnisse

In die Analyse wurden 26 Übersichtsarbeiten mit 156 einzelnen Studien und > 25 000 Teilnehmern eingeschlossen. Die Übersichten berichteten über die Wirksamkeit von acht Antidepressiva-Klassen bei 22 Schmerzdiagnosen mit 42 verschiedenen Vergleichen.

Es wurden elf Vergleiche und neun Erkrankungen gefunden, bei denen Antidepressiva bei chronischen Schmerzen wirksam waren. Keine der Übersichtsarbeiten lieferte Hinweise mit *hohem* Evidenzgrad auf die Wirksamkeit von Antidepressiva. In vier Vergleichen gab es Hinweise mit *mäßiger* Evidenz, nämlich für Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) bei

- Rückenschmerzen (mittlere Differenz -5,3 Punkte, 95%-KI -7,3 bis -3,3),
- postoperativen Schmerzen (-7,3; KI -12,9 bis -1,7),
- neuropathischen Schmerzen (-6,8; KI -8,7 bis -4,8) und
- Fibromyalgie (Risikoverhältnis 1,4; 95%-KI 1,3-1,6).

Nur eine *niedrige* Evidenz ergab sich für: SNRI für die Indikationen Kniegelenks-

arthrose, Aromatasehemmertherapiebedingte Schmerzen bei Brustkrebs und komorbide Schmerzen bei Depression; selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) für komorbide Schmerzen bei Depression; Trizyklika für die Indikationen Reizdarmsyndrom, neuropathische Schmerzen und chronischer Spannungskopfschmerz.

Bei den anderen 31 Vergleichen waren die Antidepressiva entweder nicht wirksam (fünf Vergleiche) oder die Daten waren bei 26 Vergleichen nicht schlüssig.

Kommentar

Diese Zusammenfassung von Übersichtsarbeiten zum Einsatz von Antidepressiva bei chronischen Schmerzen bei Erwachsenen wirkt auf den ersten Blick ernüchternd. Die Publikation suggeriert, dass für die meisten chronischen Schmerzzustände Antidepressiva nicht oder nur gering wirksam sind. Zugegebenermaßen ist für viele chronische Schmerzen die Datenlage nicht besonders gut. In der Neurologie gibt es aber zumindest starke Hinweise dafür, dass Antidepressiva bei der Migräne, beim

chronischen Spannungskopfschmerz, bei chronisch neuropathischen Schmerzen sowie bei Rückenschmerzen wirksam sind. Im Einzelfall wird es immer darauf ankommen, entweder ein trizyklisches Antidepressivum oder SNRI einzusetzen und die Behandlungsdauer davon abhängig zu machen, ob die Therapie wirksam ist und ob sie toleriert wird.

Ein weiterer Aspekt wurde nicht adressiert, nämlich die mögliche Wirkung von Antidepressiva in der Kombination mit anderen Ansätzen der medikamentösen Schmerztherapie.

Die Übersichtsarbeit zeigt aber auch, wie wichtig es wäre, weitere große und hochwertige Placebo-kontrollierte Studien bei chronischen Schmerzen durchzuführen.

Quelle

Ferreira GE, et al. Efficacy, safety, and tolerability of antidepressants for pain in adults: overview of systematic reviews. *BMJ* 2023;380:e072415.

Delir



Haloperidol zur Behandlung des Delirs auf der Intensivstation

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen

Mit einem Kommentar des Autors

Bei Patienten mit einem Delir auf der Intensivstation führte eine Behandlung mit Haloperidol nicht zu einer signifikant geringeren Anzahl von Tagen bis zum Tod oder bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus als die Behandlung mit Placebo.

Ein Delir ist definiert, als eine akute Störung der Aufmerksamkeit und des Bewusstseins und ist die häufigste Manifestation einer akuten Hirnfunktionsstörung bei kritisch kranken Patienten. Schätzungsweise 30 bis 50 % der Patienten, die auf einer Intensivstation

(ICU) behandelt werden, entwickeln ein Delir. Ein Delir ist mit einer erhöhten Morbidität und Sterblichkeit verbunden. Das Antipsychotikum Haloperidol wird häufig zur Behandlung eines Delirs bei Patienten auf der Intensivstation eingesetzt. Allerdings gibt es nur wenige

Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit dieser Therapie.

Studiendesign

In einer multizentrischen, verblindeten, Placebo-kontrollierten Studie wurden erwachsene Patienten mit einem Delir, die wegen einer akuten Erkrankung auf die Intensivstation eingeliefert wurden, nach dem Zufallsprinzip entweder mit intravenösem Haloperidol (2,5 mg 3-mal täglich plus 2,5 mg bei Bedarf bis zu einer maximalen Tagesdosis von 20 mg) oder mit Placebo behandelt. Haloperidol bzw. Placebo wurden auf der Intensivstation so lange verabreicht, wie das Delirium anhielt. Bei Wiederauftreten des Delirs konnte erneut Haloperidol oder Placebo nach Bedarf gegeben werden.

Der primäre Endpunkt war die Anzahl der Tage, an denen die Patienten 90 Tage