

Studiendesign

In die Studie wurden ursprünglich 38 Frauen aufgenommen, die in randomisierter und verblindeter Weise in drei Zyklen ein Estrogen-Gel anwenden sollten und in drei Zyklen Placebo. Die Frauen wurden gebeten, mit Hilfe eines Monitoringsystems im Morgenurin Hormonmessungen vorzunehmen. Aus diesen Messungen konnte dann der Zeitpunkt der zu erwartenden Periode berechnet werden. Auf diese Weise erfolgte die Behandlung 6 Tage vor der Periode bis zum 2. Tag der Periode. Die Dosis betrug 1,5 mg Estradiol. Mithilfe eines Migränetagebuchs wurden Migränetage sowie die Schwere und Dauer der Migräneattacken erfasst.

Ergebnis

31 Frauen beendeten die Studie und behandelten sechs Zyklen im Cross-over-Design entweder mit Estradiol oder mit

Placebo. Unter der Hormonsubstitution kam es zu einer 22%igen relativen Reduktion der Migränetage. Dieser Unterschied war statistisch signifikant. Die Migräneattacken waren, wenn sie auftraten, auch weniger intensiv und traten seltener mit Übelkeit auf. In den fünf Tagen nach der Behandlung kam es allerdings zu einem 40%igen Anstieg der Migräneattacken. Auch dieser Unterschied war statistisch signifikant.

Kommentar

Diese in England durchgeführte Studie ist vom Studiendesign extrem sorgfältig und clever gemacht. Die Autorinnen haben es fertig gebracht, durch Hormonmessungen im Morgenurin zuverlässig vorauszusagen, wann die nächste Periode kommt, und auf diese Weise ausreichende Estrogen-Spiegel im Blut während der Periode erreicht. Die Ergebnisse

sind überraschend. Weniger überraschend ist das Ergebnis, dass eine höhere Dosis Estrogen vor und während der Periode das Auftreten und die Schwere von Migräneattacken während der Periode verhindert. Überraschend war das Ergebnis, dass dieser therapeutische Effekt vollständig aufgehoben wird durch die Tatsache, dass dann nach der Periode vermehrt Migräneattacken auftreten. Mit dieser Studie ist damit die Frage der Hormonsubstitution bei menstrueller Migräne beantwortet. Diese Therapie ist definitiv nicht wirksam.

Quelle

MacGregor EA, et al. Prevention of menstrual attacks of migraine. A double-blind placebo-controlled crossover study. *Neurology* 2006;67: 2159–63.

Prof. Dr. Hans Christoph Diener,
Essen

Schmerztherapie**Pregabalin ist bei zentralen neuropathischen Schmerzen wirksam**

Pregabalin in Dosierungen zwischen 150 und 600 mg/d ist bei Patienten mit zentralen neuropathischen Schmerzen bei Para- oder Tetraplegie wirksam.

Hintergrund

Etwa zwei Drittel aller Patienten mit einer Verletzung des Rückenmarks entwickeln im Lauf der Zeit neuropathische Schmerzen, wovon ein Drittel unter ausgeprägten Schmerzen leidet. Leider gibt es bisher keine wirklich wirksame und gute Therapie für diesen Schmerz. Ein Teil der Patienten spricht auf retardierte Opioide an. In Einzelfällen wurde auch eine Wirksamkeit von Lamotrigin (z. B. Lamictal®) berichtet. Größere Placebo-kontrollierte Studien gibt es allerdings bisher nicht. Pregabalin (Lyrica®) ist bereits für die Behandlung neuropathischer Schmerzen bei der diabetischen Polyneuropathie zugelassen.

Studiendesign

In diese Studie wurden Männer oder Frauen im Alter über 18 Jahre mit Pa-

ra- oder Tetraplegie aufgenommen, wobei die Verletzung mindestens ein Jahr zurückliegen musste. Alle Patienten hatten zentrale neuropathische Schmerzen. Die Schmerzen mussten seit mindestens drei Monaten bestehen. Es handelt sich um eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte Parallelgruppen-Studie, die sich über 12 Wochen erstreckte. Zunächst wurden die Schmerzen über eine Woche erfasst. Dann erhielten die Patienten entweder Pregabalin in Dosierungen zwischen 150 und 600 mg/d oder Placebo. Bei Unverträglichkeit konnte die Studienmedikation auch reduziert werden.

Zielkriterium war die mittlere Schmerzintensität auf einer Skala von 0 bis 10, sekundäres Zielkriterium die Schlafqualität von 0 bis 10. Die Lebensqualität wurde mit dem SFMPQ (Short form

McGill pain questionnaire) gemessen. Zusätzlich verwandt wurden die Medical Outcomes Study-Sleep Scale, die Hospital Anxiety and Depression Scale und die Patient Global Impression of Change Skala.

Ergebnis

In der Ausgangssituation lag der mittlere Schmerzscore bei 6,5 in der Pregabalin- und 6,7 in der Placebo-Gruppe. In der letzten Woche der Behandlung lag der Schmerzscore bei 4,62 in der Pregabalin- und bei 6,27 in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied war statistisch signifikant. Ab der 1. Woche bestanden durchgehend signifikante Unterschiede zugunsten von Pregabalin. Die mittlere eingenommene Pregabalin-Dosis betrug 460 mg/d. Pregabalin war auch signifikant besser wirksam bezogen auf den SFMPQ, verbesserte den Schlaf, wirkte sich positiv auf die Angst aus und wurde von den Patienten insgesamt als besser beurteilt. Auch die 50%-Ansprechraten waren mit 22% in der Pregabalin- und 8% in der Placebo-Gruppe ebenfalls signifikant. Die Number needed to treat bei einer 50%igen Ansprechrate be-

trägt 7,1. Nebenwirkungen waren in der Pregabalin-Gruppe erwartungsgemäß häufiger. Im Vordergrund bei Pregabalin standen Benommenheit, unsystematischer Schwindel, körperliche Schwäche, Mundtrockenheit und Verstopfung.

Kommentar

Diese sehr gut durchgeführte Studie aus Australien zeigt überzeugend, dass Pregabalin bei der Behandlung von zentralen neuropathischen Schmerzen bei Rückenmarksverlet-

zungen wirksam ist und nicht nur den Schmerz, sondern auch Lebensqualität und Schlaf bessert. Die Ansprechraten sind zugegebenermaßen nicht spektakulär, wobei aber auch zu bedenken ist, dass es ansonsten keine wirklich bewiesene Therapie in dieser Patientengruppe gibt. Unter Pregabalin traten zwar signifikant mehr Nebenwirkungen auf, dies führte aber nur bei wenigen Patienten zum Studienabbruch. Ein wesentlicher Vorteil dieser Studie war,

dass es den Patienten erlaubt war, in Abhängigkeit von Wirkung und Nebenwirkung die Dosis individuell einzutitrieren. Dies entspricht auch dem üblichen klinischen Vorgehen.

Quelle

Siddall PJ, et al. Pregabalin in central neuropathic pain associated with spinal cord injury. A placebo-controlled trial. *Neurology* 2006;67:1792–800.

*Prof. Dr. Hans Christoph Diener,
Essen*

Neurotraumatologie

Magnesiumsalz-Gabe bei Schädelhirntraumen nicht wirksam

Eine kontinuierliche Infusion von Magnesiumsalzen über fünf Tage bei Patienten mit mittelschweren und schweren Schädelhirnverletzungen ist nicht neuroprotektiv wirksam und hat möglicherweise sogar negative Auswirkungen.

Hintergrund

Schädelhirntraumen sind eine leider immer noch häufige Ursache von schweren Hirnschäden und anhaltender Behinderung. Die neuropathologischen und neurophysiologischen Vorgänge sind in der Zwischenzeit gut untersucht und in Tierexperimenten ist Magnesium in der Lage, die Schäden nach traumatischen Verletzungen des Gehirns zu reduzieren. Magnesium hemmt unter anderem die Freisetzung von exzitatorischen Neurotransmittern. Ob dies aber auch beim Menschen gilt, war bisher in großen Studien nicht untersucht.

Studiendesign

In die Studie wurden 499 Patienten im Alter von 14 und älter aufgenommen, die in einem Traumazentrum behandelt wurden. Die Studie war doppelblind und Plazebo-kontrolliert. Einschlusskriterien waren mittelschwere und schwere traumatische Hirnverletzungen mit Notwendigkeit eines neurochirurgischen Eingriffs, einem Wert auf der Glasgow Coma Scale zwischen 3 und 12 oder Notwendigkeit einer Intubation. Die Patienten wurden in drei Gruppen

eingeteilt. In der ersten Gruppe wurden Magnesiumsalz-Dosen appliziert, die einen Serumspiegel zwischen 1 und 1,85 mmol/l erreichten, in der zweiten Gruppe wurden Magnesium-Spiegel von 1,25 bis 2,5 mmol/l angestrebt und die dritte Gruppe erhielt physiologische Kochsalz-Lösung.

Der primäre Endpunkt war ein kombinierter Endpunkt aus Sterblichkeit, epileptischen Anfällen, funktionellem Outcome und neuropsychologischen Tests sechs Monate nach der Verletzung. Bei den funktionellen Messungen wurde die Glasgow Outcome Scale und der SF-36 verwandt.

Ergebnis

Die Gabe von Magnesiumsalzen war unwirksam. In der Gruppe mit höherer Dosis war kein Unterschied und in der Gruppe mit mittlerer Dosis hatten Patienten, die Magnesiumsalze erhielten, sogar einen schlechteren Outcome als Patienten in der Plazebo-Gruppe. Bei der höheren Magnesiumsalz-Dosis bestand eine erhöhte Letalität. Alle anderen Komplikationen waren in beiden Gruppen gleich verteilt. Es gab keine

Untergruppe, in der die Gabe von Magnesiumsalzen einen positiven Effekt gehabt hätte.

Kommentar

Zunächst muss den amerikanischen Autoren für die Planung und Durchführung dieser großen Studie gratuliert werden. Die Studie wurde, wie in den Vereinigten Staaten üblich, vom NINDS/NIH finanziert. Ähnlich wie beim Schlaganfall zeigt diese Studie leider ebenfalls, dass die Gabe von Magnesiumsalzen auch bei Schädelhirntraumen nicht neuroprotektiv wirksam ist. Bei der Vielzahl von Untergruppen und Outcome-Parametern ist auch gewährleistet, dass keine Untergruppe übersehen wurde, bei der Magnesium wirksam gewesen wäre. Eher besorgniserregend ist die Beobachtung, dass es unter Magnesiumsalz-Gabe sogar zu einer erhöhten Sterblichkeit kam. Dies ist ein weiteres Beispiel dafür, dass positive Ergebnisse von Tierexperimenten mit Ratten nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragen werden können.

Quelle

Temkin NR, et al. Magnesium sulfate for neuroprotection after traumatic brain injury: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2007;6:29–38.

*Prof. Dr. Hans Christoph Diener
Essen*