

dere Patienten mit Kopfschmerzen an mehr als 10 Tagen im Monat gebeten, nach einer initialen neurologischen Untersuchung für einen Monat ein Kopfschmerztagebuch zu führen. Patienten mit chronischen Kopfschmerzen und eine entsprechende Zahl von Kontrollpersonen wurden auch gebeten, den SF-36-Fragebogen zur Lebensqualität auszufüllen. Anschließend wurden die Patienten mit chronischen Kopfschmerzen in solche mit und ohne Medikamentenabusus eingeteilt.

74 Patienten erfüllten die Kriterien für chronische Kopfschmerzen mit Medikamentenmissbrauch. Dies entspricht einer Prävalenz von 1,4 %. 95 % waren Frauen. Das mittlere Alter der Patienten lag bei 56 Jahren. Das mittlere Alter bei Beginn der chronischen Kopfschmerzen war 38 Jahre und das mittlere Alter, ab dem regelmäßig Schmerz- oder Migränemittel eingenommen wurden, 45 Jahre. Das mittlere Alter bei Beginn der

primären Kopfschmerzen war 22 Jahre. Unterteilte man die Patienten nach ihrem initialen Kopfschmerz, hatten 49 ursprünglich eine Migräne, 20 einen chronischen Spannungskopfschmerz und 5 einen „new daily persistent headache“. Die am häufigsten missbrauchten Medikamente waren Analgetika (35 %), Mutterkornalkaloide (22 %), Opioide (12,5), Serotonin-Agonisten („Triptane“, 2,7 %) und Kombinationen von Schmerz- und Migränemitteln (27,8 %).

Diese Studie ist eine der größten und technisch am besten durchgeführten zum chronischen Kopfschmerz und Medikamentenmissbrauch. Die Autoren haben hier abweichend von den Kriterien der Internationalen Kopfschmerzgesellschaft eine Kopfschmerzhäufigkeit von mehr als 10 Tagen/Monat als Grenzwert angesetzt. Dies ist durchaus legitim und deckt sich auch mit unseren Erfah-

rungen, dass bei diesen Patienten bereits häufiger Medikamentenmissbrauch besteht. Wie in anderen Studien ist dieses Erkrankungsbild am meisten prävalent bei Frauen im Alter zwischen 50 und 60 Jahren. Hier beträgt die Prävalenz bezogen auf die Gesamtbevölkerung 5,5 %. Wie in früheren Studien auch, sind die meisten Patienten Migränepatienten, gefolgt von Patienten mit chronischem Spannungskopfschmerz. Die missbrauchten Medikamente unterscheiden etwas in den einzelnen Ländern. Während in den USA Barbiturat-haltige Medikamente an erster Stelle stehen, sind es in Europa meist Analgetika und Mutterkornalkaloide.

**Quelle**

Colás R, et al. Chronic daily headache with analgesic overuse. Epidemiology and impact on quality of life. *Neurology* 2004;62:1338-42.

*Prof. Dr. med. H. C. Diener, Essen*

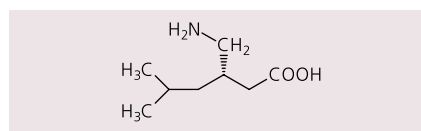
**Schmerztherapie**

**Pregabalin zur Behandlung der postherpetischen Neuralgie**

**Pregabalin ist in der Behandlung der postzosterischen Neuralgie wirksam und wird relativ gut vertragen.**

Die postherpetische Neuralgie tritt üblicherweise nach einer Herpes-zoster-Infektion auf. Im Zeitraum von 6 Monaten nach der Primärinfektion leiden 10 bis 15 % aller Patienten unter chronisch neuropathischen Schmerzen. Prognostische Faktoren für das Auftreten der postherpetischen Neuralgie sind fortgeschrittenes Alter, maligne Tumoren, Diabetes mellitus und die Intensität des initialen Schmerzes. Die Therapie beschränkt sich bisher auf die Gabe von trizyklischen Antidepressiva und Opioiden.

Pregabalin (Lyrica®, **Abb. 1**) ist ein selektiver Ligand an der Alpha<sub>2</sub>-Delta-Untereinheit spannungsabhängiger Calciumkanäle und wirkt analgetisch, anxiolytisch und antikonvulsiv. Es bot sich daher an, Pregabalin zur Behandlung der postzosterischen Neuralgie zu



**Abb. 1. Pregabalin**

untersuchen. Es handelte sich um eine multizentrische doppelblinde, Plazebo-kontrollierte Studie an 238 Patienten mit postzosterischer Neuralgie. Definitionsgemäß konnten nur Patienten eingeschlossen werden, bei denen die Schmerzen länger als sechs Monate bestanden. Die Patienten mussten älter als 18 Jahre sein.

Einer 7-tägigen Baseline-Phase folgte eine 8-wöchige Behandlungsphase. Während dieser Zeit mussten Schmerztagebücher geführt werden. Patienten, bei denen zuvor eine Behandlung mit Gabapentin in einer Dosis von über

1200 mg/Tag erfolglos durchgeführt worden war, wurden von der Studie ausgeschlossen.

Neben der visuellen Analogskala zur Erfassung der Schmerzen wurde ein Score benutzt, der die Schlafstörungen erfasst, weiterhin eine Globale-Impression-of-Change-Skala, der SF-36 und die Zung-Depressionsskala.

81 Patienten wurden mit 150 mg/Tag Pregabalin, 76 mit 300 mg/Tag Pregabalin und 81 mit Plazebo behandelt. Das mittlere Alter der Patienten lag um 72 Jahre und die mittlere Dauer der postzosterischen Neuralgie betrug 44 Monate. Der mittlere Schmerzscore auf einer visuellen Analogskala zwischen 0 und 10 betrug zwischen 6,6 und 7,0. Etwa ein Drittel der Patienten nahm Analgetika ein, zwischen 12 und 17 % nicht-steroidale Antirheumatika und zwischen 17 und 22 % Antidepressiva.

Bereits nach einer Woche zeigte sich eine signifikante Überlegenheit beider Pregabalin-Gruppen gegenüber Plazebo in Bezug auf die Schmerzintensität. Zwischen den beiden Pregabalin-Dosierungen bestand kein Unterschied. Eine mindestens 50%ige Reduktion der

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

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

Schmerzintensität (Responder) erfolgte bei 26 % der Patienten mit 150 mg Pregabalin, 28 % mit 300 mg Pregabalin und 10 % mit Placebo. Dieser Unterschied war statistisch signifikant. Signifikante Unterschiede zugunsten von Pregabalin ergaben sich auch für die Besserung der Schlafstörungen, für die globale Einschätzung der Wirkung, für die Lebensqualität gemessen mit dem SF-36 und für die 300-mg-Dosis auf der Depressionsskala. Pregabalin wurde gut vertragen. Die am häufigst genannten Nebenwirkungen waren: Schwindel, Benommenheit, Ödeme, Kopfschmerzen und Mundtrockenheit. Die Neben-

wirkungen waren bei der 300-mg-Dosis häufiger als bei der 150-mg-Dosis.

Diese große prospektive randomisierte Placebo-kontrollierte Studie belegt eindeutig die Wirksamkeit von Pregabalin bei der Behandlung der postherpetischen Neuralgie. Dabei zeigt sich, dass die Substanz nicht nur die Schmerzen lindert, sondern auch andere Dimensionen chronischer Schmerzen wie Schlafstörungen, Depressivität und Befindlichkeit positiv beeinflusst. Kritisch muss allerdings angemerkt werden, dass eine Behandlungszeit von acht Wochen relativ gering ist und nicht

ausschließt, dass es wie bei anderen Substanzen im Laufe der Zeit zu einer Gewöhnung und einen Wirkungsverlust kommen kann. Deshalb müssen mit dieser Substanz auch noch Langzeitstudien über einen Zeitraum von sechs Monaten durchgeführt werden.

#### Quelle

Sabatowski R, et al.; 1008-045 Study Group. Pregabalin reduces pain and improves sleep and mood disturbances in patients with post-herpetic neuralgia: results of a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Pain* 2004;109:26-35.

Prof. Dr. med. H. C. Diener,  
Essen

## Kopfschmerztherapie

### Mirtazapin bei chronischen Spannungskopfschmerzen

**In einer kleinen randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie zeigte sich die Überlegenheit von Mirtazapin gegenüber Placebo bei der prophylaktischen Behandlung chronischer Spannungskopfschmerzen.**

Spannungskopfschmerzen gehen mit holokraniellen, dumpf-drückenden Kopfschmerzen ohne vegetative Begleiterscheinungen einher. Etwa 3 % der Bevölkerung leiden an chronischen Spannungskopfschmerzen (> 15 Tage/Monat). Die einzige medikamentöse Behandlung chronischer Spannungskopfschmerzen, die in Studien validiert ist, ist die Behandlung mit trizyklischen Antidepressiva, bevorzugt mit Amitriptylin (z. B. Saroten®). Der therapeutische Effekt ist allerdings marginal. Viele Patienten setzten die Behandlung wegen Nebenwirkungen wieder ab. Amitriptylin hemmt sowohl die Wiederaufnahme von Serotonin wie von Noradrenalin. Interessant ist die Beobachtung, dass reine Serotonin-Wiederaufnahmehemmer bei der Behandlung des chronischen Spannungskopfschmerzes wie bei anderen chronischen Schmerzen nicht wirksam sind. *Mirtazapin* (z. B. Remergil®) hemmt Alpha-2-Adrenorezeptoren auf noradrenergen und serotonergen präsynaptischen Neuronen und verbessert damit die serotonerge und noradrener-

ge Neurotransmission. Im Vergleich zu klassischen Antidepressiva ist die Substanz auch besser verträglich.

Die dänischen Autoren führten eine Placebo-kontrollierte, randomisierte, doppelblinde Cross-over-Studie an 24 Patienten mit chronischem Kopfschmerz durch, die nicht depressiv waren. Alle Patienten hatten zuvor erfolglos andere medikamentöse Maßnahmen versucht. Einschlusskriterien waren Alter zwischen 18 und 65 Jahren, Ausschluss einer Depression oder einer Migräne und chronische Spannungskopfschmerzen an mehr als 15 Tagen im Monat. Nach einer Run-in-Phase von vier Wochen wurden die Patienten für acht Wochen mit 15 oder 30 mg/Tag Mirtazapin oder Placebo behandelt. Nach einer Auswaschphase von vier Wochen erfolgte dann eine weitere achtwöchige Behandlungsphase.

Zielkriterium war die Area under the curve (AUC) als *Dauer x Intensität* der Kopfschmerzen sowie die *Häufigkeit* der Kopfschmerzen, die *Dauer* der Kopfschmerzen und die *Intensität* der

Kopfschmerzen. 22 Patienten beendeten die Studie.

Mirtazapin führte zu einer signifikanten Reduktion der Area under the Headache Curve im Vergleich zu Placebo, und zwar von 1275 auf 843 Einheiten. Mirtazapin führte auch zu einer signifikanten Reduktion der Kopfschmerzhäufigkeit, der Kopfschmerzdauer und der Kopfschmerzintensität. In Zahlen ausgedrückt war das Produkt aus Dauer und Intensität der Kopfschmerzen unter Verum-Therapie um 38 % geringer als mit Placebo. Der Behandlungsunterschied wurde allerdings erst in den Wochen 5 bis 8 nach Behandlungsbeginn signifikant. Zu diesem Zeitpunkt nahm der Placebo-Effekt ab.

Die Behandlung wurde gut vertragen. Typische Nebenwirkungen waren Benommenheit, unsystematischer Schwindel und Gewichtszunahme. Zwei Patienten brachen die Behandlung wegen Nebenwirkungen unter Verum ab.

Diese kleine Studie aus Dänemark legt nahe, dass nicht nur Amitriptylin, sondern auch das moderne Antidepressivum Mirtazapin bei der Behandlung chronischer Spannungskopfschmerzen wirksam sein könnte. Der Referent kann allerdings die Aussage der Autoren, dass diese Substanz von Patienten mit chronischen Spannungskopfschmerzen gut vertragen wird, nicht ganz teilen, da in unseren Händen mehr als 10 %