

Hierbei ließen sich zwei Patiententypen unterscheiden: Über ein Drittel der Studienteilnehmer reduzierte bereits in dem Zeitraum zwischen Baseline (Beginn der Screeningperiode) und Randomisierung/Therapiebeginn eigenständig deutlich den Alkoholkonsum (mittlere HDD: von 12,9–15 auf 2,6–3,1 Tage; mittlere TAC: von 64–81 g/Tag auf 15–18 g/Tag). Dieses Phänomen ist aus einschlägigen Studien bekannt und wird als Zeichen eines studienbedingten, initialen Motivationsschubs zur Suchtüberwindung gewertet. Die Therapie mit Nalmefen führte bei dieser Kohorte zu keiner weiteren signifikanten Reduktion der HDD und TAC.

Die übrigen Patienten reduzierten ihren Alkoholkonsum in der Screeningphase nur unwesentlich (mittlere HDD: von 16,4–20,4 auf 16,0–20,0 Tage; mittlere TAC: von 82–96 g/Tag auf 77–86 g/Tag). In der Doppelblindphase kam es aber zu einer merklichen Verringerung des Alkoholkonsums, die in der Nalmefen-Gruppe statistisch signifikant stärker ausfiel als in der Placebo-Gruppe, und zwar sowohl in Bezug auf die Reduktion der HDD (ESENSE 1, ESENSE 2 und SENSE) als auch

der TAC (ESENSE 1 und SENSE) ($p < 0,05$). Der statistisch signifikante Unterschied zeigte sich bereits nach dem ersten Behandlungsmonat. Nach sechs Monaten hatte beispielsweise in der ESENSE 1 die Zahl der HDD gegenüber Baseline in der Placebo-Gruppe um etwa acht Tage und in der Nalmefen-Gruppe um etwa elf Tage abgenommen. **Verträglichkeit.** Laut der gepoolten Daten der drei Phase-III-Studien betrug die Abbruchrate wegen intolerabler Nebenwirkungen (Inzidenz $\geq 0,5\%$) unter Placebo 5,9% und unter Nalmefen 13%. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Übelkeit (Nalmefen: 22,1%, Placebo: 5,9%), Schwindel (18,2% vs. 5,5%), Insomnien (13,4% vs. 5,4%) und Kopfschmerzen (12,3% vs. 8,3%). Die Nebenwirkungen traten kurz nach der ersten Dosis auf, waren vorübergehend und wurden überwiegend als leicht bis moderat eingestuft.

Fazit

Die Studienergebnisse zeigen, dass eine Behandlung mit Nalmefen Alkoholabhängige darin unterstützen kann, ihren Alkoholkonsum zu verringern. Inzwischen wurde die Zulas-

sung bei der EMA beantragt. In den drei Studien kam es auch in den Placebo-Gruppen zu einer deutlichen, anhaltenden Reduktion des Alkoholkonsums, was die Bedeutung einer engmaschigen Betreuung Alkoholabhängiger unterstreicht.

Quelle

Prof. Wim van den Brink, Amsterdam, Niederlande; Dr. Antoni Gual, Barcelona, Spanien; Prof. Dr. Karl Mann, Mannheim; Satellitensymposium „Reduction of alcohol consumption – a new treatment paradigm in alcohol dependence“, veranstaltet von Lundbeck GmbH im Rahmen der 20. Jahrestagung der European Psychiatric Association (EPA), Prag, 5. März 2012.

Literatur

1. Anderson P, Baumberg B. Alcohol in Europe. London: Institute of Alcohol Studies, 2006. Deutsche Zusammenfassung: http://ec.europa.eu/health-eu/doc/alcoholineu_sum_de_en.pdf (Zugriff am 03.05.2012)
2. EMA. Guideline on the development of medicinal products for the treatment of alcohol dependence. EMA/CHMP/EWP/20097/2008. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/03/WC500074898.pdf (Zugriff am 03.05.2012).]

Dr. Alexander Kretschmar,
München

Generalisierte Angststörung

Als eigenständige Krankheitsentität bestätigt

Das Krankheitskonzept der generalisierten Angststörung (GAD) besitzt trotz einiger Kritikpunkte eine valide neurobiologische und klinische Basis und ermöglicht eine reliable Diagnose. Ob eine Kombinationstherapie einer Pharmako- oder Psychotherapie allein vorzuziehen ist, ist im Einzelfall zu entscheiden. Zu diesem Ergebnis kamen die Teilnehmer eines Streitgesprächs unter der Leitung von Prof. Dr. Hans-Jürgen Möller, München, auf dem DGPPN-Kongress 2011.

Seit der Konzeptualisierung der GAD im DSM IV wird von Kritikern bezweifelt, ob es sich dabei um eine eigenständige Entität handelt. Für Prof. Dr. Ulrich Wittchen, Dresden, ist die GAD neurobiologisch, psychologisch, epidemiologisch und klinisch von anderen psychischen Störungen abgrenzbar. Ein weiteres Indiz ist für ihn, dass die aus diesen Erkenntnissen abgeleiteten phar-

makologischen und psychologischen Therapiekonzepte hinreichend spezifisch und wirksam sind. Die Arbeitsunfähigkeit von GAD-Patienten liegt im Langzeitverlauf mit knapp 28% deutlich höher als unter unipolaren Depressionen. Anders als bei Depressionen handelt es sich auch meistens um langfristige oder lebenslange und nicht um episodische Verläufe.

Prof. Dr. Michael Linden, Berlin, bewertete die psychopathologische Abgrenzbarkeit der GAD kritisch. Diagnostisch wegweisend sind für ihn die grundlosen Sorgen, die im DSM 5 als „worrying about minor hassles“ als Diagnosekriterium der GAD aufgeführt werden. GAD-Patienten haben demnach kein Erleben von Angst, sondern Sorgen. Diese Sorgen können so beherrschend werden, dass die Patienten formale Denkstörungen entwickeln.

Pharmako- und/oder Psychotherapie?

Zur Frage, ob eine Kombination aus Pharmako- und Psychotherapie einer Monotherapie überlegen ist, gibt es bei der GAD nur wenig harte Daten, beklagte Prof. Dr. Borwin Bandelow, Göttingen. Die heute verwendeten Medikamente wurden nicht direkt mit Psychotherapien verglichen [1]. Eine eige-

ne, nicht publizierte Metaanalyse von 59 verfügbaren Studien ergab für die Pharmakotherapie eine etwas höhere Prä-Post-Effektstärke (Cohens d) als für eine Verhaltenstherapie (VT) (1,84 vs. 1,50). Bei vielen Studien mit einer kognitiven Verhaltenstherapie (KVT) war eine Begleitmedikation möglich.

Für eine Kombinationstherapie spricht, dass Psychotherapie und Medikamente im Gehirn an unterschiedlichen Stellen wirken. Die *Psychotherapie* wirkt vor allem im präfrontalen Kortex. Dort erfolgt eine Bewertung der Angstgefühle und die Planung von Abwehrreaktionen. *Medikamente* wirken überall im Gehirn, auch auf primitive Angstzentren wie die Amygdala.

Dr. Dr. Reinhard Boerner, Quakenbrück, warnte vor einer Pauschalisierung der Therapieempfehlungen. Dies könne zugunsten eines „viel hilft viel“ falsch verstanden werden. Vor Beginn einer Kombinationstherapie müsse geprüft werden, ob zuvor die Therapiestandards eingehalten wurden und ob Psychotherapieplätze verfügbar sind. Allerdings wollen sich nicht alle Patienten mit ihren Sorgen aktiv auseinandersetzen. Für Boerner ist eine Kombinationstherapie nur bei spezifischen Indikationen begründbar, beispielsweise Therapieresistenz oder ausgeprägter Komorbidität.

Leitlinien-Empfehlungen

Die Therapieleitlinien der World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) [2] nennen als Medikamente der ersten Wahl mit einer Level-A-Empfehlung *Antidepressiva* (selektive Serotonin- und selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer [SSRI, SSNRI]) sowie den Calciumkanalmodulator *Pregabalin* (Lyrica®). Pregabalin wird im Gegensatz zu den meisten Psychopharmaka unverstoffwechselt über die Niere ausgeschieden und eignet sich daher laut Bandelow auch gut als Kombinationspartner ohne erhöhtes Interaktionsrisiko über das Cytochrom-P450-System, beispielsweise bei einer Augmentations-therapie [3]. Eine aktuelle Auswertung mehrerer klinischer Studien mit einer Fixdosis von 150 bis 600 mg Pregabalin zeigt eine annähernd lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung. Die maximale Wirksamkeit gegen psychische Symptome der Angst wird bei einer Tagesdosis von 450 mg erreicht, bei den somatischen Symptomen der Angst liegt das Maximum bei 600 mg [4].

Für Psychotherapien liegt eine ausreichende Evidenz nur für die manualisierte KVT vor [2]. Bei anderen Interventionen, wie der psychodynamischen Therapie, ist die Datenlage bezüglich der GAD mit negativen und methodisch

schwierig zu interpretierenden Studien inkonsistent.

Quelle

Prof. Dr. med. Hans Ulrich Wittchen, Dresden, Prof. Dr. med. Michael Linden, Berlin, Prof. Dr. med. Borwin Bandelow, Göttingen, Dr. Dr. med. Reinhard J. Boerner, Quakenbrück; Satellitensymposium „GAD näher beleuchtet: Gibt es eine reine GAD? Welche Therapie ist die beste?“, veranstaltet von Pfizer Pharma GmbH im Rahmen der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN), Berlin, 23. November 2011.

Literatur

1. Bandelow B, et al. Meta-analysis of randomized controlled comparisons of psychopharmacological and psychological treatments for anxiety disorders. *World J Psychiatry* 2007;8:175–87.
2. Bandelow B, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders – first revision. *World J Biol Psychiatry* 2008;9:248–312.
3. Huh J, et al. Treatment of generalized anxiety disorder: a comprehensive review of the literature for psychopharmacologic alternatives to newer antidepressants and benzodiazepines. *Prim Care Companion CNS Disord* 2011;13:PCC08r00709.
4. Boschen MJ. Pregabalin: Dose-response relationship in generalized anxiety disorder. *Pharmacopsychiatry* 2012;45:51–6. Epub 2011 Nov 15.

Dr. Alexander Kretzschmar,
München

Chronische Migräne

Medikamentöse Kombinationstherapie in der Migräneprophylaxe nicht besser als Monotherapie

Patienten mit chronischer Migräne, bei denen sich unter Topiramaten keine ausreichende klinische Besserung zeigte, haben keinen Vorteil von einer zusätzlichen Therapie mit Propranolol.

Es gibt eine Reihe von Wirkstoffen, die für die Prophylaxe der episodischen Migräne gut untersucht sind und hierfür auch eingesetzt werden. Dazu gehören Betablocker und einige Antiepileptika. Für die chronische Migräne (> 15 Kopfschmerztagen/Monat) wurde der Beweis

einer Wirksamkeit bisher nur für Botulinumtoxin und Topiramaten erbracht.

In vielen Bereichen der Neurologie, etwa bei Morbus Parkinson oder Epilepsie, ist es üblich, Wirkstoffe mit verschiedenen Wirkungsmechanismen zu kombinieren. Die Frage, ob eine

Kombinationstherapie einer Monotherapie in der Prophylaxe der chronischen Migräne überlegen ist, wurde bis vor Kurzem noch nicht in einer gut geplanten prospektiven Studie untersucht. Vor wenigen Wochen wurde jedoch eine doppelblinde Placebo-kontrollierte, randomisierte Studie veröffentlicht, die vom US-amerikanischen *National Institute of Neurological Disorders* und von der *Stroke Clinical Research Collaboration* finanziert wurde.

Alle Teilnehmer litten unter chronischer Migräne und wurden zunächst mit Topiramaten behandelt. Für eine weitere Studienteilnahme kamen nur die Patienten infrage, die eine Tagesdosis von