

Tab. 1. Ergebnisse der adjustierten Endpunkte nach sechs Wochen (Auswahl)

	Escitalopram (95%-KI)	Plazebo (95%-KI)	p-Wert ¹
MSIMI [%]	35,2 (32,5–37,8)	17,6 (15,5–19,7)	0,06
LVEF-Änderung [%]	-2,0 (-3,2 bis -0,7)	-2,4 (-3,7 bis -1,1)	0,65
Änderung des systolischen Blutdrucks [mm Hg]	19,3 (16,7–22,0)	23,6 (20,8–26,4)	0,03
Änderung der Herzfrequenz [Schläge/min]	6,34 (5,0–7,7)	9,1 (7,8–10,5)	0,005
5-HTT [fmol/mg Protein]	139,7 (126,1–153,4)	160,4 (147,0–173,7)	0,04
Kd ₁₀₀ [nmol/l]	4 202,4 (3 328,6–5 076,2)	2 110,1 (0,0–1 083,9)	<0,001
V _{max} [fmol/10 ⁷ Thrombozyten pro 5 Minuten]	404,8 (304,2–505,4)	182,2 (81,6–282,8)	0,003
ESIMI [%]	45,8 (36,6–55,0)	52,5 (43,3–61,8)	0,56

LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion, 5-HTT: Serotonin-Transporter, Kd: Serotonin-Bindungsaffinität der Thrombozyten, V_{max}: maximale Serotonin-Aufnahmerate, ESIMI: exercise stress-induced myocardial ischemia¹: Die Werte sind adjustiert für Alter, Geschlecht und die entsprechenden Ausgangswerte

Die Konzentration des *Serotonintransporters* und auch die maximale Bindungskapazität und Aufnahme von Serotonin in die Thrombozyten waren in der Escitalopram-Gruppe signifikant höher (Tab. 1).

Die Symptomscores für *Depression, Angst-Trait und Stress* nach der sechswöchigen Behandlung gingen in beiden Gruppen ohne signifikante Differenz zurück. Die Angst-State-Scores verbesserten sich unter Escitalopram und ver-

schlechterten sich unter Plazebo, der Unterschied war aber nach Adjustierung für Geschlecht und Ausgangswerte statistisch nicht signifikant. *Unerwünschte Arzneimittelwirkungen* waren relativ moderat, traten aber in der Escitalopram-Gruppe signifikant häufiger auf (71,9% vs. 44,4%; p=0,002).

Diskussion

Bei Patienten mit einer stabilen koronaren Herzkrankheit und einer unter

Laborbedingungen nachgewiesenen Stress-induzierten Myokardischämie wird die MSIMI-Rate unter dem SSRI Escitalopram signifikant stärker reduziert als unter Plazebo. Bei der durch körperliche Aktivität induzierten Ischämie ergab sich dagegen kein signifikanter Unterschied zwischen dem SSRI und Plazebo.

Nicht geklärt werden konnten in dieser Studie der oder die Mechanismen, mit denen sich die Reduktion der MSIMI-Raten unter Escitalopram erklären ließen. Möglicherweise führt die pharmakologisch induzierte Verbesserung der serotonergen Funktionen sowohl auf der zentralen als auch auf der peripheren Ebene (z. B. verminderte Thrombozytenaggregation) zu der beobachteten Verbesserung der Stress-induzierten Myokardischämie. Weitere, möglichst multizentrisch durchgeführte Studien sollten nun folgen.

Quelle

Jiang W, et al. Effect of escitalopram on mental stress-induced myocardial ischemia. Results of the REMIT Trial. JAMA 2013;309:2139–49.

Dr. Barbara Kreutzkamp, Hamburg

Diabetische Polyneuropathie

Amitriptylin, Duloxetin und Pregabalin bei chronisch-neuropathischen Schmerzen

Amitriptylin, Duloxetin und Pregabalin sind in der Therapie chronisch neuropathischer Schmerzen bei Patienten mit diabetischer Polyneuropathie gleich wirksam und einer Behandlung mit Plazebo überlegen. So lautet das Ergebnis einer doppelblinden randomisierten Parallelgruppenstudie.

Mit einem Autorenenkommentar von Prof. Dr. Hans-Christoph Diener

Diabetes mellitus ist die häufigste Ursache einer *Polyneuropathie*. Etwa die Hälfte aller Patienten mit diabetischer Polyneuropathie entwickeln neuropathische Schmerzen, die neben subjektiven Beschwerden auch insbesondere die Schlafqualität beeinflussen. Relativ gut untersucht in der Therapie der diabetischen Polyneuropathie sind Amitriptylin, Duloxetin, Gabapentin und Pregabalin sowie retardierte Opio-

ide. Es gibt allerdings bisher nur wenige Studien, die mehrere dieser Therapieansätze bezüglich Wirksamkeit und Nebenwirkungen miteinander verglichen hätten.

Studiendesign

Es handelte sich um eine doppelblinde randomisierte Parallelgruppenstudie an Patienten mit schmerzhafter diabetischer Polyneuropathie.

In die Studie wurden zwischen Februar 2007 und März 2009 83 Patienten aufgenommen. 69% waren Männer, das mittlere Alter betrug 65 Jahre. Bei 63% der Patienten bestand die Behandlungsnotwendigkeit mit Insulin. Die Stratifizierung erfolgte nach Alter (18–59; >60) und Geschlecht.

Bei allen Patienten begann die Therapie zunächst mit einer achttägigen Plazebo-Run-in-Phase, dann wurde über 14 Tage mit einer niedrigen Dosis und weitere 14 Tage mit einer höheren Dosis behandelt. Am Ende jeder Titrationsphase wurden Schmerzintensität, Schlafqualität und Funktionen im Alltag gemessen. In der *Titrationsphase* erhielten die Patienten eine der folgenden Medikationen:

- Amitriptylin 2-mal 25 mg/Tag,
 - Duloxetin 60 mg/Tag, morgens, oder
 - Pregabalin 2-mal 150 mg/Tag
- In der *Hochdosisphase* wurde die Dosis entsprechend angepasst:

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

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

Tab. 1. Unterschiede in der Therapie schmerzhafter diabetischer Polyneuropathien mit Pregabalin, Duloxetin und Amitriptylin hinsichtlich Schmerz und Schlafqualität (Mittelwerte mit Standardfehler); angegeben sind jeweils die Werte für die Plazebo-Run-in-Phase und die darauf folgenden je zweiwöchigen Perioden mit zunächst niedriger und dann hoher Dosis des Pharmakons

	Pregabalin			Duloxetin			Amitriptylin		
	Plazebo ¹	Niedrige Dosis	Hohe Dosis	Plazebo ¹	Niedrige Dosis	Hohe Dosis	Plazebo ¹	Niedrige Dosis	Hohe Dosis
n	24	21	19	23	23	23	27	24	23
BPI-Score	3,1 (0,4)	2,3* (0,4)	2,4 (0,4)	3,4 (0,5)	2,5** (0,4)	2,2* (0,4)	3,5 (0,4)	2,7* (0,4)	2,6 (0,4)
n	25	21	17	21	20	23	27	23	23
TST [min]	371,6 (11,8)	380,6 (9,1)	410,3** (10,2)	381,4 (9,4)	338,1**** (12,1)	356,6* (13,8)	368,6 (8,9)	378,3 (12,0)	393,8 (10,9)
SE [%]	77,3 (2,5)	79,2 (1,9)	85,4***(2,1)	79,4 (2,0)	70,4**** (2,5)	74,2* (2,9)	76,7 (1,9)	78,7 (2,5)	82,0 (2,3)
WASO [min]	90,9 (11,8)	81,8 (8,8)	57,2** (10,3)	85,6 (9,0)	120,2** (11,0)	100,5 (12,8)	91,0 (9,4)	78,8 (12,2)	66,6* (10,8)

¹ Wert nach achttägigem Plazebo-Run-in;

BPI: Brief pain inventory; TST: total sleep time (Gesamtschlafzeit); SE: sleep efficiency (Schlafeffizienz); WASO: wake after sleep onset (Wachzeit nach Schlafbeginn);

* p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001; **** p < 0,0001 vs. Plazebo-(Ausgangs-)Wert

- Amitriptylin 25 mg morgens, 50 mg zur Nacht
- Duloxetin 2-mal 60 mg
- Pregabalin 2-mal 300 mg

Studienergebnisse

Alle drei Behandlungen waren signifikant wirksamer als Plazebo bezüglich des primären Endpunkts (Schmerzintensität, **Tab. 1**), gemessen mit dem Brief Pain Inventory (BPI; 0–10; 0 Punkte entsprechen Schmerzfreiheit). Allerdings bestand zwischen den aktiven Therapien kein Unterschied. Amitriptylin und Pregabalin verbesserten auch die Schlafqualität (Parameter siehe **Tab. 1**). Dies war bei Duloxetin

nicht der Fall. Behandlungsbezogene unerwünschte Ereignisse traten unter Pregabalin am häufigsten auf.

Kommentar

Die hier durchgeführte Studie ist dahingehend bemerkenswert, dass sie versucht, drei Therapieansätze zur Behandlung chronisch neuropathischer Schmerzen direkt miteinander zu vergleichen. Kritisch ist allerdings anzumerken, dass eine Behandlungsdauer von zwei Wochen in der angestrebten Zieldosis sehr kurz ist und dass die Patientenzahlen innerhalb der einzelnen Therapiegruppen relativ klein waren. Die Studie war daher von vornherein

nicht dafür ausgelegt, Unterschiede im Therapieeffekt zwischen den drei Substanzen nachzuweisen. Bei Patienten mit gestörtem Nachtschlaf sollten allerdings Amitriptylin und Pregabalin zum Einsatz kommen. Zu beachten ist, dass Pregabalin mehr Nebenwirkungen hatte als Amitriptylin und Duloxetin.

Quelle

Boyle J, et al. Randomized, placebo-controlled comparison of amitriptyline, duloxetine, and pregabalin in patients with chronic diabetic peripheral neuropathic pain: impact on pain, polysomnographic sleep, daytime functioning, and quality of life. *Diabetes Care* 2012;35:2451–8.

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener,
Essen

Subgruppenanalyse der PADRE-Studie

Duloxetin verbessert Arbeitsfähigkeit depressiver Patienten

Depressive Episoden gehören zu den Hauptursachen von Arbeitsunfähigkeit. Das gilt ganz besonders, wenn sie von Schmerzen begleitet werden. Eine Subgruppenanalyse der PADRE-Studie hat nun gezeigt, dass eine Therapie mit Duloxetin die Erwerbsfähigkeit verbessert.

PADRE (Painful physical symptoms in depressed patients relation to treatment outcomes in clinical practice), eine prospektive nichtinterventionelle Beobachtungsstudie, hatte gezeigt, dass bei Patienten mit akuter depressiver Episode (n=4517), die neu auf Duloxetin (z. B. Cymbalta[®]) eingestellt werden, eine

frühe Reduktion der depressionsbegleitenden Schmerzsymptomatik als Prädiktor für eine Remission herangezogen werden kann [1]. Ließ sich der Schmerz innerhalb von vier Wochen um mindestens die Hälfte reduzieren, lag die Remissionsrate (IDS-C = Inventory of depression symptomatology – clinician

rated ≤12) nach sechs Monaten bei 66,9%, andernfalls nur bei 36,5%. Zu Studienbeginn litten nach Einschätzung des jeweils betreuenden Arztes 87,8% der Patienten an einer relevanten Schmerzsymptomatik, die bei etwa zwei Drittel der Patienten organisch nicht erklärbar war.

IDS-C, VAS und Arbeitsfähigkeit verbessert

In einer Subgruppenanalyse der PADRE-Studie wurden nun auch Daten zur Arbeits(un)fähigkeit bei 2825 Patienten erhoben [2]. 1266 Patienten (44,8%) waren zu Studienbeginn arbeitsunfähig, 2185 Patienten (79,4%) wiesen eine Schmerzstärke von ≥30 mm auf der VAS (visuelle Ana-