

einen Arm mit Dosisverdopplung der Monotherapie und einen Arm mit Kombinationstherapie. Es wurden also letztlich die Patienten in einer Gruppe mit 120 mg Duloxetin/Tag, in einer weiteren Gruppe mit 600 mg Pregabalin/Tag und in zwei Gruppen mit 60 mg Duloxetin/Tag plus 300 mg Pregabalin/Tag behandelt.

Vergleichbare Ergebnisse

Beurteilt wurde primär die Schmerzreduktion laut BPI in Woche 16 der Studie, also nach acht Wochen intensiver Therapie. Obwohl der Schmerz sowohl mit den Hochdosis-Monotherapien als auch mit der Kombinationstherapie weiter verringert wurde, konnte man zwischen diesen beiden Therapiestrategien mit -2,16 vs. -2,35 Punkten keinen signifikanten Unterschied beim BPI feststellen (Differenz -0,19; 95%-Konfidenzintervall [95%-KI] -0,61 bis +0,23; $p=0,37$). Eine ge-

trennte Auswertung aller vier Gruppen liegt nicht vor.

Head-to-Head-Vergleich der initialen Monotherapien

Einer der sekundären Endpunkte war die Schmerzreduktion der Patienten unter den Monotherapien in der ersten Studienphase. Hier zeigte Duloxetin schon nach vier Wochen mit -1,76 vs. -1,40 Punkten signifikante Vorteile im Vergleich mit Pregabalin (Differenz -0,37, 95%-KI -0,63 bis -0,10, $p<0,007$). Dieser Effekt hatte sich bis Woche 8 verstärkt ($p<0,001$). Auch die Alltagsfähigkeiten unter Duloxetin waren im Vergleich mit Pregabalin besser. Die unerwünschten Wirkungen waren unter den Monotherapien weitgehend vergleichbar; Unterschiede wurden etwa bei Übelkeit (14,2% mit Duloxetin vs. 6,5% mit Pregabalin) und Benommenheit (7,2% vs. 15,1%) beobachtet. Die Kombinationstherapie führte nicht

zu einer Beeinträchtigung der Verträglichkeit in den Gruppen – eher im Gegenteil [2].

Quelle

Dr. Kai-Uwe Kern, Wiesbaden. Pressegespräch „Sind zwei wirklich besser als eins? Neue Daten aus der bisher größten randomisierten, doppelblinden Kombinationsstudie mit Duloxetin und Pregabalin bei DPNP“, veranstaltet von Lilly Deutschland im Rahmen des Deutschen Schmerzkongresses 2012 (DGSS), Mannheim, 18. Oktober 2012.

Literatur

1. Galer BS, et al. Painful diabetic polyneuropathy: epidemiology, pain description, and quality of life. *Diabetes Res Clin Pract* 2000;47:123–8.
2. Wilhelm S, et al. Use of duloxetine or pregabalin in monotherapy versus combination therapy of both drugs in patients with painful diabetic neuropathy: the „COMBO-DN Study“, a randomized double-blind parallel-group trial. 48th Annual EASD Meeting, Berlin, 2. Oktober 2012.

Simone Reisdorf,
Erfurt

Schlaganfall

Citicolin ist beim akuten ischämischen Insult nicht wirksam

Citicolin (CDP-Cholin) hatte bei der Behandlung des akuten ischämischen Insults in einer großen Placebo-kontrollierten Studie mit fast 2300 Patienten keinen Einfluss auf die Regeneration der Patienten nach 90 Tagen.



Mit einem Autorenkommentar von Prof. H.-C. Diener

Es gibt inzwischen weit über 100 Studien zur neuroprotektiven Therapie des akuten ischämischen Insults, die fast alle negativ ausgegangen sind. *Citicolin* (CDP[Cytidin-5'-diphosphat]-Cholin) ist essenziell für die Biosynthese von Membranphospholipiden in Neuronen und wird daher als Neuroprotektivum angesehen. Es gibt eine Reihe von kleineren Studien, in denen eine Wirksamkeit von Citicolin nachgewiesen werden konnte. Eine Metaanalyse ergab sogar einen signifikanten Behandlungseffekt für orales Citicolin in Dosierungen zwischen 500 und 2000 mg/Tag bei Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall [1].

Die Wirksamkeit von Citicolin sollte daraufhin in einer großen, prospektiven Phase-III-Studie nachgewiesen werden [2]. Die randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie ICTUS (International citicoline trial on acute stroke) wurde in Deutschland, Portugal und Spanien durchgeführt. Eingeschlossen wurden Patienten mit akutem ischämischen Insult und mittelschweren Beschwerden. Der Symptombeginn durfte maximal 24 Stunden zurückliegen. Alle Patienten erhielten eine bestmögliche Schlaganfalltherapie entsprechend dem örtlichen Vorgehen – einschließlich einer Thrombolyse mit rekombinatem Gewebeplasminogenaktivator (rt-PA [Al-

teplase]), wenn indiziert. Zusätzlich erhielten sie randomisiert für sechs Wochen

- Citicolin: in den ersten drei Tagen 1000 mg alle 12 Stunden als intravenöse Infusion, ab Tag 4 zweimal täglich 1000 mg oral (alle 12 Stunden) oder
- Placebo: zunächst Infusionen, anschließend Tabletten

Primärer Studienendpunkt war das Ausmaß der Regeneration nach 90 Tagen, ermittelt durch einen globalen Test, der sich aus folgenden drei Skalen zusammensetzte:

- National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS; Skala zur Erfassung neurologischer Defizite): Score ≤ 1
- Modifizierte Rankin-Skala (mRS; Skala zur Erfassung des Behinderungsgrads): Score ≤ 1
- Barthel-Index (Skala zur Beurteilung der Hilfsbedürftigkeit bei Aktivitäten des täglichen Lebens): Score ≥ 95

Die wichtigsten Sicherheitsendpunkte waren die Häufigkeit von symptomatischen intrakraniellen Blutungen bei Patienten, die mit rt-PA behandelt wurden,

eine Verschlechterung des neurologischen Befunds und die Sterblichkeit.

Ergebnisse

Zwischen November 2006 und Oktober 2011 wurden 2298 Patienten in die Studie eingeschlossen, wobei 1148 Patienten der Citicolin-Gruppe und 1150 Patienten der Placebo-Gruppe zugeteilt wurden. Die Probanden waren im Mittel 73 Jahre alt und hatten einen mittleren Ausgangswert auf der NIHSS-Skala von 15 Punkten. Von Beginn der Symptomatik bis zur Behandlung vergingen im Mittel 6,6 Stunden. 46% der Patienten wurden mit rt-PA behandelt.

Nach der dritten Interimsanalyse, basierend auf den Ergebnissen von 2078 Patienten, untersagte das Sicherheitskomitee eine weitere Rekrutierung von Patienten, da abzusehen war, dass die Studienmedikation erfolglos bleiben wird. Bei den bereits eingeschlossenen Patienten wurden die Behandlung und die Nachbeobachtung wie geplant zu Ende geführt. Anschließend wurden die

Daten aller 2298 Patienten ausgewertet. Der primäre Endpunkt wurde in beiden Behandlungsgruppen gleich häufig erreicht. Dies galt auch, wenn eine Shift-Analyse durchgeführt wurde. Auch wenn die einzelnen Outcome-Parameter (modifizierte Rankin-Skala, NIHSS, Barthel-Skala) getrennt betrachtet wurden, ergaben sich keine Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen. Dies betraf sowohl die Intention-to-treat-Analyse als auch die Per-Protokoll-Analyse. Es ergaben sich aber auch keinerlei Unterschiede in den Nebenwirkungen.

Kommentar

Die Ergebnisse dieser großen randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie überraschen nicht. Wie alle anderen Studien zur neuroprotektiven Therapie des akuten ischämischen Insults ist auch diese Studie negativ ausgefallen. Das Ergebnis zeigt zum wiederholten Male, wie gefährlich es ist, basierend auf Phase-II-Studien mit relativ geringen Fallzahlen

Schlussfolgerungen über die Wirksamkeit oder Unwirksamkeit einer Therapie zu ziehen. Das Beispiel lehrt auch, dass selbst Metaanalysen von Phase-II-Studien mit positivem Ergebnis keinen Voraussagewert für eine große Phase-III-Studie mit ausreichender Probandenzahl haben.

Sehr erstaunlich ist aber die Tatsache, dass Citicolin basierend auf den Phase-II-Daten bereits in einigen Ländern (z.B. Spanien) zur Behandlung des akuten ischämischen Insults zugelassen war. Es steht zu erwarten, dass diese Zulassung jetzt zurückgezogen wird.

Quellen

1. Davalos A, et al. Oral citicoline in acute ischemic stroke: an individual patient data pooling analysis of clinical trials. *Stroke* 2002;33:2850–7.
2. Dávalos A, et al. Citicoline in the treatment of acute ischaemic stroke: an international, randomised, multicentre, placebo-controlled study (ICTUS trial). *Lancet* 2012;380:349–57.

*Prof. Dr. Hans-Christoph Diener,
Essen*

Status epilepticus

Midazolam intramuskulär ist mindestens gleich gut wirksam wie Lorazepam intravenös

In der randomisierten, doppelblinden RAMPART-Studie (Rapid anticonvulsant medication prior to arrival trial) wurden bei der Notversorgung prolongiert krampfender Epileptiker mit intramuskulärem Midazolam bessere Ergebnisse erzielt als mit intravenösem Lorazepam. Vorteil der intramuskulären Injektion ist, dass nicht erst ein venöser Zugang gelegt werden muss.

Ein Status epilepticus ist nicht mehr selbst limitierend und muss als lebensbedrohlicher Notfall behandelt werden. Den Patienten wird noch vor Eintreffen in der Klinik ein Benzodiazepin zur Krampflösung gegeben, um Hirnschäden zu vermeiden. Bisher wurde hierfür meist Lorazepam intravenös appliziert. Allerdings müssen Lorazepam-Ampullen gekühlt gelagert werden, und das Legen eines venösen Zugangs kann bei krampfenden Patienten sehr schwierig sein. Deshalb haben Notärzte in letz-

ter Zeit häufig eine intramuskuläre Gabe von Midazolam (off Label) vorgezogen, obwohl keine Vergleichsdaten vorlagen.

RAMPART-Studie

In der RAMPART-Studie (Rapid anticonvulsant medication prior to arrival trial) wurden jetzt Sicherheit und Wirksamkeit von intravenös verabreichtem Lorazepam mit intramuskulär injiziertem Midazolam verglichen. 893 Erwachsene und Kinder mit Status

epilepticus wurden randomisiert einer intramuskulären (IM-Gruppe; n=448) oder intravenösen Therapie (IV-Gruppe; n=445) zugeteilt. Zusätzlich sollten alle Probanden ein Placebo der jeweils anderen Behandlungsform erhalten. Wenn die Krämpfe zehn Minuten nach Gabe der letzten Studienmedikation noch immer bestanden, konnte eine Rescue-Therapie nach lokalen Vorgaben eingesetzt werden.

Primärer Endpunkt war der Anteil der Patienten, bei denen die Krämpfe vor Eintreffen in der Klinik ohne Rescue-Medikation beendet waren. Dies wurde bei 73,4% der Patienten der IM-Gruppe und bei 63,4% der Patienten der IV-Gruppe erreicht (absoluter Unterschied 10 Prozentpunkte; 95%-Konfidenzintervall 4,0–16,1). Damit war intramuskulär appliziertes Midazolam mindestens gleich gut wirksam wie intravenöses Lorazepam, wenn nicht sogar besser ($p < 0,001$ für Nichtunterlegenheit und Überlegenheit). Neben-