

## Neurotraumatologie

## Dexanabinol bei traumatischen Hirnschäden nicht wirksam

**Dexanabinol, ein synthetisches Cannabinoidanalogon, ist nach den Ergebnissen einer großen Plazebo-kontrollierten Studie nicht wirksam in der Behandlung schwerer traumatischer Hirnverletzungen.**

Schädelhirntraumen spielen vor allem im jugendlichen Alter eine wichtige Rolle bezüglich der Sterblichkeit und dauernder Morbidität. In tierexperimentellen Untersuchungen wurde gezeigt, dass synthetische Cannabinoidanaloga *neuroprotektive Eigenschaften* haben, in dem sie die Glutamat-Freisetzung hemmen, die Bildung freier Radikaler unterdrücken und Entzündungsreaktionen hemmen. In einer Phase-II-Studie mit kleiner Patientenzahl zeigte sich, dass Dexanabinol auch in der Lage ist, *erhöhten Hirndruck zu reduzieren*.

In eine multizentrische, Plazebo-kontrollierte Studie wurden 861 Patienten mit schwerem Schädelhirntrauma in 86 Krankenhäusern in 15 Ländern eingeschlossen. Die Patienten erhielten innerhalb von 6 Stunden entweder eine einmalige intravenöse Gabe von 150 mg Dexanabinol oder Plazebo.

Der primäre Endpunkt war die *Glasgow-Outcome-Scale* (Punkteskala, von 1 = verstorben bis 5 = nicht/leicht behindert, zur Einteilung des Verlaufs von Schädelhirntraumen), die 6 Monate später mit Hilfe eines Telefoninterviews erhoben wurde. Die Dichotomisierung zwischen günstigem und ungünstigem Verlauf wurde von der Prognose in der Ausgangssituation abhängig gemacht. Subgruppen wurden vordefiniert nach Schwere der Verletzung und Zeitpunkt zwischen Unfallereignis und Beginn der Therapie. Sekundäre Endpunkte umfassten die Messung des Hirndrucks und ein Lebensqualitätinstrument.

Einschlusskriterien waren ein Alter zwischen 16 und 65 Jahre, Einschluss innerhalb von 6 Stunden, Schädelhirntrauma, das schwer genug war, um eine Messung des intrakraniellen Drucks zu rechtfertigen, ein Glasgow-Coma-Motor-Score zwischen 2 und 5 sowie hämodynamische Stabilität. Für die Stu-

die wurden 7 164 Patienten gescreent und 861 randomisiert. 429 Patienten erhielten Plazebo und 423 erhielten das Cannabinoidanalogon.

Es ergab sich *kein Unterschied* zwischen den Behandlungsgruppen. Einen ungünstigen Verlauf zeigten 51 % der Patienten in der Plazebo- und 50 % in der Dexanabinol-Gruppe. Die Sterblichkeit betrug 15 % und war in beiden Gruppen nicht unterschiedlich. Auch bei den Veränderungen des intrakraniellen Drucks und der Beatmungsdauer ergaben sich keine Unterschiede, ebenso nicht bei CT-Befunden, der Schwere der motorischen Ausfälle und dahingehend, ob die Patienten früher oder später als 4 Stunden nach dem Schädelhirntrauma behandelt worden waren.

In den sekundären Endpunkten wie Lebensqualität und Barthel-Index wurde kein unterschiedlicher Behandlungseffekt zwischen Dexanabinol- und Plazebo-Gabe festgestellt. Es ergaben sich aber auch keine Unterschiede in den Nebenwirkungen.

## Demenz

## Alzheimer-Prävention mit Diuretika?

**Die Langzeit-Beobachtung der älteren Bevölkerung Utahs zeigte, dass bei Senioren, die regelmäßig blutdrucksenkende Arzneimittel einnahmen, seltener die Alzheimer-Krankheit auftrat. Kaliumsparende Diuretika reduzierten das Erkrankungsrisiko sogar um über 70 %.**

Bluthochdruck kann das Risiko für Alzheimer-Krankheit erhöhen. Deshalb wurde bereits in mehreren Studien die Wirkung blutdrucksenkender Arzneimittel auf die Alzheimer-Inzidenz untersucht – mit allerdings widersprüchlichen Ergebnissen.

Wissenschaftler der Johns-Hopkins-Universität in Baltimore haben jetzt Da-

## Kommentar

Ähnlich wie beim Schlaganfall ist es dringend notwendig, neuroprotektive Behandlungskonzepte bei Patienten mit Schädelhirntraumen zu entwickeln. Die medizinische Notwendigkeit ist noch höher als beim Schlaganfall, da von traumatischen Hirnläsionen überwiegend jüngere Menschen betroffen sind. Diese große multizentrische Studie, an der auch viele neurochirurgische Kliniken in Deutschland teilnahmen, zeigt, dass es durchaus möglich ist, auch Neuroprotektiva-Studien bei Patienten mit Schädelhirntraumen durchzuführen. Die Studie zeigt aber auch, dass Ergebnisse in kleinen Phase-II-Studien durch große Phase-III-Studien mit ausreichender Patientenzahl repliziert werden müssen. So war im vorliegenden Fall Dexanabinol in einer kleineren Vorstudie in der Lage, erhöhten Hirndruck zu senken. Dieser Effekt konnte in der großen Phase-III-Studie nicht nachgewiesen werden.

## Quelle

Maas AIR, et al., on behalf of the Pharmos TBI Investigators. Efficacy and safety of dexanabinol in severe traumatic brain injury: results of a phase III randomised, placebo-controlled, clinical trial. *Lancet Neurol* 2006;5:38–45.

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

mals eine Demenz diagnostiziert, bei 104 davon eine Alzheimer-Demenz. 45,3% der Studienteilnehmer nahmen Antihypertensiva ein, und zwar 13% einen ACE-Hemmer, 11,5% einen Betablocker, 14,9% einen Calciumkanalblocker (meist vom Dihydropyridin-Typ) und 26,5% Diuretika (37,8% Thiazid-, 35,4% kaliumsparende und 26,8% Schleifendiuretika). Die Auswertung zeigte, dass die Einnahme irgendeines Antihypertensivums bereits zu Studienbeginn mit einer niedrigeren Alzheimer-Inzidenz in Verbindung stand (adjustierter Risiko-

quotient 0,64; 95%-Konfidenzintervall 0,41–0,98). Eine Subgruppenanalyse ergab die größte Risikoreduktion bei den Diuretika (adjustierter Risikoquotient 0,57 [0,33–0,94]) und ganz besonders bei den kaliumsparenden Diuretika (0,26 [0,08–0,64]). Da die Risikoverringerung praktisch unabhängig vom tatsächlichen Blutdruck der Teilnehmer war, lässt sich der beobachtete Zusammenhang nicht mit der Blutdruckstabilisierung allein erklären. Niedrige Kaliumkonzentrationen stehen mit oxidativem Stress, Entzündungen, Plättchenaggregation und Gefäßveren-

gung in Verbindung, alles Faktoren, die zur Alzheimer-Pathogenese beitragen könnten. Zur besseren Aufklärung der möglicherweise neuroprotektiven Eigenschaften dieser Medikamente sind weiterführende epidemiologische und Laboruntersuchungen unabdingbar.

**Quelle**

Khachaturian A, et al. Antihypertensive medication use and incident Alzheimer disease. Arch Neurol 2006;63:686–92.

Rosemarie Ziegler,  
Albershausen

**Generalisierte Angststörung**

**Pregabalin – besonders günstiges Nutzen-Risiko-Profil?**

**Für Patienten mit generalisierter Angststörung steht seit März 2006 mit Pregabalin eine neue Behandlungsoption zur Verfügung. Pregabalin wirkte in randomisierten, doppelblinden, Plazebo-kontrollierten Phase-III-Studien rasch anxiolytisch. Aktuelle Daten wurden auf der Einführungspresskonferenz der Firma Pfizer in Frankfurt im Juni 2006 präsentiert.**

Die generalisierte Angststörung ist insbesondere charakterisiert durch ein „besorgt sein“ der Patienten um alles Mögliche, die Patienten leiden ohne bestimmten Umwelteinfluss an Angst. Entsprechend der ICD-10-Klassifikation begleitet diese Angst die Patienten fast täglich über einen Zeitraum von mehreren Wochen bis Monaten (per Definition  $\geq 6$  Monate). Hinzu kommen meist somatische Symptome wie beispielsweise gesteigerte Schmerzempfindlichkeit, Schlafstörungen, Ruhelosigkeit und gastrointestinale Symptome. Weiterhin treten Überlappungen bis hin zu Komorbiditäten mit anderen psychiatrischen Erkrankungen (z. B. Depression, Panikstörung), somatoformen Störungen und Sucht auf. Die Lebenszeitprävalenz generalisierter Angststörungen liegt in der Bevölkerung bei etwa 5%, wobei Frauen häufiger betroffen sind als Männer. Die Betroffenen leiden unter der fluktuierend, chronisch verlaufenden Erkrankung erheblich durch beispielsweise Einschränk-

kung der Arbeitsfähigkeit, der Lebensqualität. Mit den bislang zur Verfügung stehenden Arzneistoffen ist eine zufrieden stellende Therapie nur eingeschränkt möglich. Die Remissionswahrscheinlichkeit nach 5 Jahren beträgt 30%. Eine wichtige Rolle in der Therapie generalisierter Angststörungen spielt neben der Psychotherapie die medikamentöse Therapie mit insbesondere Benzodiazepinen (Diazepam, Alprazolam) und selektiven Serotonin- bzw. Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI/SNRI: Paroxetin, Escitalopram sowie Venlafaxin). Benzodiazepine wirken rasch anxiolytisch, haben aber den Nachteil, dass sie zum einen zu einer ungewünschten Sedierung der Patienten führen und zum anderen mit dem Risiko einer Gewohnheitsbildung bei den Patienten verbunden sind – das Risiko dieser Niedrigdosisabhängigkeit (keine Dosissteigerung) beträgt bei einer Einnahme über mehr als 4 bis 6 Monate 10 bis 15%. Der

Wirkungseintritt bei der Therapie mit SNRI und SSRI erfolgt demgegenüber verzögert nach etwa 2 bis 4 Wochen, zu dem besteht bei rascher Dosissteigerung zu Beginn der Therapie das Risiko, dass die Angst initial zunimmt, was die Therapietreue der Patienten ungünstig beeinflussen kann. Häufige Nebenwirkungen der Therapie sind durch eine (indirekt hervorgerufene) Überstimulierung von 5-HT<sub>2</sub>- und 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptoren zu erklären (z. B. sexuelle Dysfunktion bzw. Übelkeit und Kopfschmerzen). Seit März 2006 steht Pregabalin (Lyrica®), das bereits zur Behandlung von Epilepsie und neuropathischem Schmerz zugelassen ist, auch für die Therapie der generalisierten Angststörung zur Verfügung. Allen drei Krankheitsbildern scheint eine Übererregbarkeit des Gehirns zugrunde zu liegen, die durch die Wirkung von Pregabalin gedämpft wird. Pregabalin blockiert neuronale spannungsabhängige Calciumkanäle, indem es an die  $\alpha_2\delta$ -Untereinheit bindet, was dazu führt, dass bei einem am Neuron eintreffenden Signal/Reiz weniger Neurotransmitter freigesetzt wird. Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Pregabalin wurde in fünf randomisierten, doppelblinden, Plazebo-kontrollierten Phase-III-Studien mit insgesamt über 2000 Patienten mit generalisierter Angststörung untersucht. Zwei dieser Studien wurden zusätzlich mit einer aktiven Kontrolle durchgeführt.

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

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