

nisse (UE) wurden zu Beginn der Studie erfasst und 2, 8, 15, 29 und 43 Tage nach der Verabreichung von Psilocybin oder Placebo untersucht.

Der primäre Endpunkt war die Veränderung der zentral von einem Begutachter bestimmten MADRS-Werte (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; Spanne 0–60; je höher der Wert, desto schwerer die Depression[3]). Verglichen wurde der Ausgangswert mit dem Wert an Tag 43. Der wichtigste sekundäre Endpunkt war die Veränderung des MADRS-Scores von Studienbeginn bis Tag 8. Weitere sekundäre Endpunkte waren die Veränderung des Sheehan-Disability-Scale-Scores (Spanne 0–30; je höher der Wert, desto größer die funktionelle Beeinträchtigung) vom Ausgangswert bis zum Tag 43 und MADRS-definierte anhaltende Response und Remission. Teilnehmer, Personal des Studienzentrums, Studiensponsor und Statistiker waren gegenüber der Interventionszuweisung verblindet.

Ergebnisse

Insgesamt nahmen 104 Patienten teil. Das mittlere Alter betrug 41,1 Jahre, 52 Patienten waren Frauen. 51 Patienten wurden in die Psilocybin- und 53 in die Niacin-Gruppe randomisiert, wobei die mittleren Ausgangswerte auf der MADRS-Skala 35,5 bzw. 35,0 betragen. Die mittlere Dauer der aktuellen depressiven Episode lag bei 53 Wochen für die Psilocybin- und bei 81 Wochen für die Niacin-Gruppe.

Die Psilocybin-Behandlung führte im Vergleich zu Niacin zu einer signifikanten Verringerung des MADRS-Scores vom Ausgangswert bis zum Tag 43, mit einer mittleren Differenz von –12,3 Punkten (95%-Konfidenzintervall [KI] –17,5 bis –7,2; $p < 0,001$). Die mittlere Differenz vom Ausgangswert bis zu Tag 8 betrug –12,0 Punkte (95%-KI –16,6 bis –7,4; $p < 0,001$). Zudem führte die Psilocybin-Behandlung zu einer signifikanten Verringerung der Werte auf der Sheehan Disability Scale im Vergleich zu Niacin, wobei die Differenz –2,31

Punkte (95%-KI, 3,50–1,11; $p < 0,001$) vom Studienbeginn bis zu Tag 43 betrug. Von der Psilocybin-Gruppe zeigten mehr Teilnehmer ein anhaltendes Ansprechen (aber keine Remission) als diejenigen Patienten, die Niacin erhielten. Es traten keine schwerwiegenden behandlungsbedingten UE auf, allerdings führte die Psilocybin-Behandlung zu mehr Nebenwirkungen als Placebo. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen, Übelkeit und visuelle Halluzinationen.

Kommentar

Diese Studie hat in den Vereinigten Staaten viel Aufmerksamkeit erregt und zu kontroversen Diskussionen geführt. In der relativ kleinen Studie zeigte sich, dass Psilocybin nach einmaliger Gabe über einen Zeitraum von 43 Tagen zu einer Verbesserung der Symptome einer schweren Depression führt. Dieser Therapieeffekt müsste nun in einer größeren Phase-III-Studie belegt werden. Psilocy-

bin ist eine problematische Substanz, da sie nicht nur zu Halluzinationen führen, sondern auch Psychosen auslösen kann. Sollte sich die Wirksamkeit in Zukunft bestätigen und die Therapie zugelassen werden, dürfte sie nur unter einer sehr engmaschigen psychiatrischen Betreuung erfolgen.

Quelle

Raison CL, et al. Single-dose psilocybin treatment for major depressive disorder: a randomized clinical trial. *Jama* 2023;330:843–53.

Literatur

1. Goodwin GM, et al. Single-dose psilocybin for a treatment-resistant episode of major depression. *N Engl J Med*. 2022;387:1637–48.
2. Griffiths RR, et al. Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial. *J Psychopharmacol*. 2016;30:1181–97.
3. Paketci S. Interpretation of the Montgomery-Åsberg depression rating scale (MADRS). *Br J Psychiatry* 2021;219:620–1.

Neuropathische Schmerzen



Kombination von Alpha-Liponsäure und Pregabalin: die PAIN-CARE-Studie

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen
Mit einem Kommentar des Autors

Eine kleine Cross-over Studie bei Patienten mit chronisch neuropathischen Schmerzen im Rahmen einer Polyneuropathie zeigte eine Überlegenheit von Pregabalin gegenüber Alpha-Liponsäure (ALA). Für die Kombination aus ALA und Pregabalin gab es jedoch keine Hinweise auf einen zusätzlichen Nutzen zur Behandlung neuropathischer Schmerzen.

Chronisch neuropathische Schmerzen können im Rahmen einer Polyneuropathie, zum Beispiel bei Diabetes mellitus, bei Schädigung der Nervenwurzeln durch Bandscheibenvorfälle, nach einer Varicella-Zoster-Infektion oder als Folge einer Chemotherapie auftreten. Üblicherweise erfolgt die Thera-

pie durch eine Monotherapie, beispielsweise mit Amitriptylin oder Pregabalin. Kombinationstherapien sind bisher nur in wenigen Studien untersucht worden. Die wissenschaftliche Grundlage für die Kombination des Antikonvulsivums Pregabalin mit dem Antioxidans ALA stützt sich auf den Wirksamkeitsnach-

weis der zwei Arzneistoffe bei neuropathischen Schmerzen [1, 2]. Die beiden Substanzen haben unterschiedliche antinozizeptive Mechanismen: Während ALA die nozizeptive Empfindlichkeit über eine Hemmung von Calciumkanälen vom T-Typ (Cav3.2) reduziert, hemmt Pregabalin Calciumkanäle vom N-Typ.

Studiendesign

In der Studie wurde die Kombination aus Alpha-Liponsäure und Pregabalin zur Behandlung neuropathischer Schmerzen aufgrund von peripheren Neuropathien mit den entsprechenden Monotherapien verglichen. In der randomisierten, doppelblinden, Cross-over-Studie der Phase III erhielten die Teilnehmer in zufälliger Reihenfolge orale ALA, Pregabalin oder deren Kombination über jeweils sechs Wochen. Der primäre Endpunkt war die mittlere tägliche Schmerzintensität, die mittels der NRS (Numeric rating scale; **Kasten**) bestimmt wurde. Sekundäre Endpunkte waren die Lebensqualität, gemessen mittels SF-36 (Short Form 36 Fragebogen; **Kasten**), die Schlafqualität, die Dosierung der Arzneimittel und unerwünschte Arzneimittelwirkungen.

Ergebnisse

Die Patienten waren im Median 70 Jahre alt, 63 % waren Männer. Die mittlere Schmerzintensität betrug zu Beginn der Studie 5,32. Die neuropathischen Schmerzen bestanden im Mittel seit 7,7 Jahren. Von 55 randomisierten Teilnehmern, davon 20 mit diabetischer Neuropathie, 19 mit Small-Fiber-Neuropathie und 16 mit anderen Polyneuropathien, schlossen 46 Patienten zwei und 44 Patienten drei Behandlungsabschnitte ab. Die mittlere Schmerzintensität nach sechs Wochen betrug 3,96 für die ALA-Gruppe (Standardfehler [SEM] 0,25), 3,25 (SEM 0,25) für die Pregabalin- und 3,16 (SEM 0,25) für die Kombinationstherapie-Gruppe. Dabei zeigte sich eine signifikant niedrigere Schmerzintensität für Patienten, die Pregabalin und die

Infokasten: NRS und SF-36

NRS: Numeric rating scale zur Bestimmung der Schmerzintensität; Spanne 0–10; je höher der Wert, desto stärker die Schmerzen

SF-36: Short Form 36 Fragebogen zur Bestimmung der Lebensqualität; Spanne 0–100; je höher der Wert, desto besser die gesundheitsbezogene Lebensqualität

Kombination aus Pregabalin und ALA erhalten hatten, im Vergleich zur ALA-Monotherapie ($p=0,01$). Die Behandlungsunterschiede waren in den Untergruppen mit diabetischer Neuropathie und mit anderen Neuropathien ähnlich. Die SF-36-Gesamtwerte betragen 66,6 (SEM 1,88) für ALA, 70,1 (SEM 1,88) für Pregabalin und 69,4 (1,87) für die Kombinationstherapie ($p=0,05$ für ALA gegenüber der Kombination und Pregabalin), wobei der Unterschied zwischen der ALA- und der Pregabalin-Gruppe sowie zwischen der ALA- und der Kombinationstherapie-Gruppe signifikant war ($p=0,05$). Es gab keine Unterschiede zwischen den drei Therapien bezüglich des Ausmaßes einer Depression oder der Symptome einer Angsterkrankung. Die Schlafqualität war mit Pregabalin und der Kombinationstherapie besser als mit ALA. Statistisch signifikante Behandlungsunterschiede in Bezug auf unerwünschte Wirkungen oder die erreichten maximalen Arzneimitteldosen traten nicht auf.

Kommentar

Die Ergebnisse dieser kleinen Studie zeigen die Überlegenheit von Pregabalin gegenüber ALA bei Patienten mit chronisch-neuropathischen Schmerzen im Rahmen einer Polyneuropathie. Die Kombination aus ALA und Pregabalin war dabei nicht wirksamer als die Pregabalin-Monotherapie. Schon in früheren Studien hatte sich gezeigt, dass

ALA nur eine relativ geringe Wirksamkeit bei neuropathischen Schmerzen im Rahmen von Polyneuropathien hat. Ein Nachteil der Studie ist die fehlende Placebo-Gruppe. Daher kann nicht mit Sicherheit unterstellt werden, dass ALA tatsächlich wirksam ist. Ein weiteres Problem ist die kurze Behandlungsdauer im Rahmen einer Cross-over-Studie, die nur sechs Wochen betrug. Insgesamt war jedoch erstaunlich, wie viele Patienten die Studie beendet haben. Die Implikation für die klinische Praxis ist, dass eine Kombination aus Pregabalin und ALA in der Behandlung von chronisch neuropathischen Schmerzen nicht empfohlen werden kann.

Quelle

Gilron I, et al. Randomized, double-blind, controlled trial of a combination of alpha-lipoic acid and pregabalin for neuropathic pain: the PAIN-CARE trial. *Pain* 2023; Epub ahead of print.

Literatur

1. Cassanego G, et al. Evaluation of the analgesic effect of α -lipoic acid in treating pain disorders: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res* 2022;177:106075.
2. Finnerup NB, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015;14:162–73.