

Anzahl unerwünschter Ereignisse mit Lasmiditan: Zu Symptomempfehlungen lesen Sie.. unterschiedliche Textvorlagen und Übersetzungen

Datum: 01.02.2021

Original Titel:

Issues Impacting Adverse Event Frequency and Severity: Differences Between Randomized Phase 2 and Phase 3 Clinical Trials for Lasmiditan.

Kurz & fundiert

- Anzahl unerwünschter Ereignisse mit Lasmiditan unterschiedlich in Phase-2- und Phase-3-Studien
- Detaillierte Vergleichsanalyse von Methoden und Ergebnissen
- Informationsunterlagen beeinflussen, wie häufig bestimmte Symptome berichtet werden

MedWiss - Wie kann es in Studien mit demselben Wirkstoff zur unterschiedlichen Anzahl unerwünschter Ereignisse kommen? Eine neue Analyse verglich nun Studien zur Akutmedikation für Migräne Lasmiditan. Dabei zeigte sich, dass Methodik und textliche Feinheiten einer klinischen Studie Anzahl unerwünschter Ereignisse mit Lasmiditan beeinflussen könnten. Die Experten schließen, dass zukünftig stärker auf eine mögliche Beeinflussung von Teilnehmern geachtet und eine möglichst über die Studienphasen hinweg einheitliche Form gewahrt werden sollte.

In klinischen Studien zur Wirkung von Medikamenten wird immer auch das Auftreten sogenannter „unerwünschter Ereignisse“ ermittelt und berichtet. Solche Ereignisse bezeichnen für eine Person untypische Symptome, die im Laufe der Studie aufgetreten sind. Diese können, müssen aber nicht, in Zusammenhang mit dem jeweils untersuchten Medikament stehen. Verschiedene Faktoren beeinflussen, wie viele solcher Ereignisse berichtet werden. Eine neue Analyse verglich nun Studien zum selben Wirkstoff, der neuen Akutmedikation für Migräne Lasmiditan, um zu ermitteln, wie es in den Studien zu einer stark unterschiedlichen Zahl unerwünschter Ereignisse kommen konnte.

Eine der untersuchten Studien war eine Phase-2-Studie, die zweite war eine Phase-3-Studie. Die Studien unterschieden sich in der Teilnehmerzahl und der Dauer der Anwendung. In der Phase 2 ging es zum einen darum, die Wirksamkeit des Medikaments bei Betroffenen in einer einzigen Migräneattacke einzuschätzen, zum anderen sollte die beste Dosis gefunden werden, die anschließend mit deutlich mehr Patienten in der Phase 3 eingesetzt wurde. Die Wissenschaftler analysierten nun die Studienprotokolle, -methoden und -berichte, die den Studienteilnehmern vorgelegten Informationsdokumente und auszufüllenden Formulare sowie anschließende Analysen

der Ergebnisse.

Anzahl unerwünschter Ereignisse mit Lasmiditan unterschiedlich in Phase-2- und Phase-3-Studien

In allen Studien, Phase 2 und 3, wurde gute Wirksamkeit des 5-HT_{1F}-Agonisten Lasmiditan gegen akute Migräne gefunden. In der Phase 2 wurden allerdings häufiger und schwerer unerwünschte Ereignisse berichtet: 72 % (100 mg) bzw. 86 % (200 mg) der Teilnehmer gaben mindestens ein unerwünschtes Ereignis an. 26 % der Patienten berichteten mindestens ein ernstes Ereignis, das also störend im Alltag war. In den Phase-3-Studien schienen dagegen weniger Patienten betroffen von solchen Ereignissen: 36 % berichteten mindestens ein Ereignis mit 100 mg Lasmiditan, 43 % mit 200 mg Lasmiditan. Nur 2 % der Patienten betrachteten diese Ereignisse als ernst. Typischerweise waren die dokumentierten Symptome solche, die das zentrale Nervensystem betrafen: beispielsweise Schwindel, Erschöpfung oder Schläfrigkeit. Die Anleitungen für die Studienteilnehmer gaben hierzu aber sehr unterschiedliche Anregungen. In der Phase-2-Studie wurden stärker beschrieben, welche unerwünschten Ereignisse auftreten könnten. Die Patienten notierten ihre Symptome und deren Intensität per Hand in einem Tagebuch, das explizit zu Schwindel und Benommenheit informierte. In den Phase-3-Studien erhielten die Patienten dagegen elektronische Tagebücher, in denen sie ungewöhnliche Empfindungen im Lauf der Behandlung notieren konnten, die sie zuvor nicht bei einer Migräne erlebt hatten. Die Patienten wurden zudem kontaktiert, um genauer zu ermitteln, ob diese Symptome der Behandlung zugeordnet werden könnten. Nicht nur der Informationsgehalt unterschied sich, sondern auch die sprachlichen Details. In der Phase-2-Studie wurde der Begriff "Schwindel" mal zum englischen Begriff für Benommenheit, und mal zu „Vertigo“, also Drehschwindel. In der Phase 3 wurde hier genauer hingeschaut: Mögliche Fälle von Drehschwindel wurden genauer dazu befragt, ob ein Drehgefühl oder ein Gefühl von Bewegung aufgetreten war. Außerdem wurden Patienten von der Teilnahme ausgeschlossen, die bereits mit Benommenheit und/oder Schwindel, z. B. auch vestibulärer Migräne oder Morbus Menière, zu kämpfen gehabt hatten.

Zu Symptomempfehlungen lesen Sie.. unterschiedliche Textvorlagen und Übersetzungen

Die unterschiedliche Häufigkeit in unerwünschten Ereignissen in den verschiedenen Studien könnte demnach damit zusammenhängen, wie die Teilnehmer informiert wurden und wie bestimmte Begriffe fachlich ungenau eingesetzt oder übersetzt wurden. Das Thema ist nicht neu: Jedem Patienten ist bewusst, dass einen ein Kribbelgefühl erfasst, wenn man im Beipackzettel seines Medikaments über Juckreiz liest. Steht zu häufig und deutlich, dass einem schwindlig werden könne, ist die Chance hoch, dass man ein Gefühl des Schwindels als intensiver wahrnimmt. Überlegt man dagegen, ob die aktuellen Symptome anders sind als die während einer normalen Migräneattacke, könnte man Schwindel und Benommenheit, je nach Patient, seltener als sehr ungewöhnlich wahrnehmen.

Die Methodik im Rahmen einer klinischen Studie kann demnach auch deutlich beeinflussen, wie häufig bestimmte Symptome berichtet werden. Die Experten schließen aus ihrem Vergleich von Studiendaten und Methoden, dass zukünftig in der Erstellung von Informationsunterlagen für klinische Studien stärker auf mögliche Beeinflussung von Teilnehmern geachtet und eine möglichst über die Studienphasen hinweg einheitliche Form gewahrt werden sollte. Für Leser von Ergebnissen klinischer Studien zeigt dieser Bericht zudem, dass kritisches Denken auch bei dieser Art stark reglementierter und gut geplanter Studien nie aus der Mode kommt.

Referenzen:

Kudrow D, Krege JH, Hundemer HP, et al. Issues Impacting Adverse Event Frequency and Severity: Differences Between Randomized Phase 2 and Phase 3 Clinical Trials for Lasmiditan. *Headache J Head Face Pain*. January 2020;head.13731. doi:10.1111/head.13731