

mindestens 50 mg Topiramat vertrugen und immer noch an 10 oder mehr Tagen pro Monat Kopfschmerzen hatten. Sie wurden auf eine Behandlung mit retardiertem Propranolol oder Plazebo, jeweils zusätzlich zu Topiramat, randomisiert. Die angestrebte Maximaldosis von Propranolol war 240 mg/Tag. Primärer Endpunkt war die Veränderung der Zahl der Tage mit schweren oder mittelschweren Kopfschmerzen innerhalb eines Zeitraums von 28 Tagen nach sechs Monaten gegenüber dem Ausgangswert. Untersuchungen fanden nach einem, drei und sechs Monaten statt.

In die Studie sollten ursprünglich 250 Patienten eingeschlossen und randomisiert werden. Die Studie wurde allerdings nach einer vorgeplanten Interimsanalyse vom Sicherheitskomitee abgebrochen, da es sehr unwahrscheinlich war, dass sich mit einer höheren Teilnehmerzahl noch ein positives Studienergebnis ergibt. Bis zu diesem Zeitpunkt waren 171 Patienten in 48 Zentren in den Vereinigten Staaten randomisiert. 52 Teilnehmer der Monotherapiegruppe und 64 Teilnehmer der Kombinations-therapiegruppe hatten die Visite nach

sechs Monaten absolviert. Die Patienten, die überwiegend weiblich waren, waren durchschnittlich 40 Jahre alt und litten an durchschnittlich 18 Tagen pro Monat an Kopfschmerzen.

In der Gruppe, die Topiramat plus Propranolol erhielt, hatte die Zahl der Kopfschmerz-tage innerhalb eines Zeitraums von 28 Tagen nach drei Monaten um 4 und nach sechs Monaten um 6,2 Tage abgenommen. In der Gruppe, die mit Topiramat und Plazebo behandelt wurde, betrug die entsprechenden Differenzen 3,2 und 6,1 Tage. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant. Auch bei allen anderen Zielparametern, einschließlich der Lebensqualität, ergab die Studie keinen Unterschied zwischen Verum und Plazebo.

In der Gruppe von Patienten, die Topiramat und Propranolol erhielten, waren Nebenwirkungen, insbesondere unsystematischer Schwindel, signifikant häufiger als bei denen, die nur mit Topiramat behandelt wurden.

Kommentar

Diese Studie ist extrem wichtig, da sie eine der ersten ist, in denen systematisch eine medikamentöse

Kombinationstherapie zur Prophylaxe bei Patienten mit chronischer Migräne untersucht wurde. Einschränkend muss allerdings bemerkt werden, dass in diese Studie nicht Patienten mit episodischer, sondern mit chronischer Migräne eingeschlossen wurden. Außerdem wurden nur Patienten aufgenommen, bei denen die Häufigkeit der Kopfschmerzen unter Topiramat nicht ausreichend gesenkt werden konnte. Unbekannt ist, ob das Ergebnis beim Vergleich einer primären Kombinationstherapie mit einer Monotherapie anders ausgefallen wäre. Die Studie ist aber ein gutes Argument für die Empfehlung, zur Migräneprophylaxe in erster Linie medikamentöse Monotherapien einzusetzen.

Quelle

Silberstein SD, et al. Randomized, placebo-controlled trial of propranolol added to topiramate in chronic migraine. *Neurology* 2012;78:976–84.

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

Akute Migräne

Erfolgreiche Therapie von Migräne-Attacken mit dem 5-HT_{1F}-Rezeptoragonisten Lasmiditan

Mit Lasmiditan können akute Migräne-Attacken wirksam behandelt werden, wobei die Wirkung dosisabhängig ist. Unter der Behandlung treten jedoch zentrale Nebenwirkungen wie Schwindel oder Müdigkeit auf. Die weitere Entwicklung ist nach diesen Ergebnissen einer Phase-II-Studie noch offen.

Mit der Einführung der Triptane vor 20 Jahren gelang ein Durchbruch in der Behandlung akuter Migräne-Attacken, insbesondere bei Patienten, die nicht auf Analgetika oder nichtsteroidale Antirheumatika ansprachen. Triptane wirken als Agonisten auf Serotonin-5-HT_{1B}- und -5-HT_{1D}-Rezeptoren. Über 5-HT_{1B}-Rezeptoren wird eine Verengung von Gefäßen der Dura und der Hirnbasis vermittelt. Die Aktivierung dieser Rezeptoren bedingt einen Teil der

Wirkung der Triptane bei akuten Migräne-Attacken. Dieser Wirkungsmechanismus erklärt aber auch, warum Triptane bei vaskulären Erkrankungen, etwa bei Schlaganfall, koronarer Herzkrankheit und Zustand nach Myokardinfarkt, kontraindiziert sind.

Ziel ist es daher, neue Wirkstoffe zu entwickeln, die bei Migräne wirksam sind, aber keine vasokonstriktorischen Eigenschaften haben. Hierzu gehören unter anderen die 5-HT_{1F}-Rezeptor-

agonisten. 5-HT_{1F}-Rezeptoren werden im Ganglion Gasseri und im Nucleus caudalis des Nervus trigeminus exprimiert. Lasmiditan (COL-144) ist ein hochselektiver 5-HT_{1F}-Rezeptoragonist, der in therapeutischen Dosen nicht an andere Serotonin-Rezeptoren bindet. Die Wirksamkeit von intervenös appliziertem Lasmiditan bei akuter Migräne wurde bereits in einer Pilotstudie nachgewiesen.

Dosisfindungsstudie

In einer Phase-II-Dosisfindungsstudie wurde nun untersucht, ob oral eingenommenes Lasmiditan bei akuten Migräne-Attacken wirksam ist. Die Patienten wurden in fünf Gruppen randomisiert und erhielten 50, 100, 200 oder 400 mg Lasmiditan oder Plazebo. Primärer Endpunkt war der Anteil der Patienten mit Therapieansprechen, definiert als eine Besserung von

schweren oder mittelschweren zu leichten oder keinen Kopfschmerzen nach zwei Stunden.

Für die Studie wurden 512 Patienten rekrutiert, von denen letztendlich 391 behandelt wurden. Die Patienten waren durchschnittlich 40 Jahre alt. 85 bis 90 % der Patienten waren Frauen, etwa 60 % der Teilnehmer hatten eine mittelschwere und 40 % eine schwere Attacke. Es ergab sich eine lineare Beziehung zwischen der Lasmiditan-Dosis und der Besserung der Kopfschmerzen nach zwei Stunden. Der Anteil der Patienten mit Therapieansprechen war in allen Lasmiditan-Gruppen signifikant höher als in der Placebo-Gruppe (26 %): Er betrug

- mit 50 mg 43 % ($p=0,022$),
- mit 100 mg 64 % ($p<0,0001$),
- mit 200 mg 51 % ($p=0,0018$),
- mit 400 mg 65 % ($p<0,0001$).

Die Nebenwirkungen waren ebenfalls dosisabhängig. So erlitten 65 % der Teilnehmer unter der 50-mg-Dosis unerwünschte Ereignisse während der Behandlung, 72 % unter der 100-mg-Dosis, 86 % unter der 200-mg-Dosis und 84 % unter der 400-mg-Dosis, verglichen mit 22 % unter Placebo. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren unsystematischer Schwindel, Müdigkeit, Drehschwindel, Parästhesien und Benommenheit.

Kommentar

Wenn die Ergebnisse dieser Studie in einer weiteren Studie bestätigt werden können, könnte in absehbarer Zeit mit Lasmiditan ein neuer Wirkstoff zur Behandlung akuter Migräne-Attacken zur Verfügung stehen. Angesichts der relativ häufig auftretenden zentralen Nebenwirkungen

wie Schwindel, Benommenheit, Müdigkeit und Parästhesien wird diese Substanz aber wahrscheinlich nur bei Patienten zum Einsatz kommen, bei denen Kontraindikationen gegen ein Triptan bestehen und die dann Wilens sind, die entsprechenden Nebenwirkungen in Kauf zu nehmen. Die Nebenwirkungen können wahrscheinlich durch die Expression von 5-HT_{1F}-Rezeptoren im vestibulären Kerngebiet und im Zerebellum erklärt werden.

Quelle

Färkkilä M, et al. Efficacy and tolerability of lasmiditan, an oral 5-HT_{1F} receptor agonist, for the acute treatment of migraine: a phase 2 randomised, placebo-controlled, parallel-group, dose-ranging study. *Lancet Neurol* 2012;11:405–13.

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener,
Essen

Alzheimer-Krankheit

Bei Progression Medikation stoppen, kombinieren oder wechseln?

Der Acetylcholinesterase-Inhibitor Donepezil (z. B. Aricept®) kann auch bei schwereren Formen der Alzheimer-Erkrankung die Progression verlangsamen. Die in den USA häufig angewandte Kombination mit dem NMDA-Rezeptor-antagonisten Memantin (z. B. Ebixa®) hat keinen zusätzlichen Nutzen für die Patienten. Dies ergab die randomisierte, Placebo-kontrollierte, vom britischen Medical Research Council finanzierte DOMINO(Donepezil and memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease)-Studie.

Donepezil ist zur symptomatischen Behandlung von Patienten mit leichter bis mittelschwerer Alzheimer-Krankheit zugelassen. Es lindert die Symptome, hält die Progression der Erkrankung jedoch nicht auf. Bei einer weiteren Verschlechterung der Krankheit stellt sich die Frage, ob die Therapie abgebrochen oder ob eine weitere bzw. eine andere Substanz gegeben werden soll. Dieser Frage wurde in der DOMINO-Studie nachgegangen.

Design

In die randomisierte, Placebo-kontrollierte, vom britischen Medical Research Council finanzierte Studie wurden 295

zu Hause betreute Patienten mit mäßig schwerer bis schwerer Alzheimer-Krankheit mit einem Score von 5 bis 13 auf der SMMSE-Skala (SMMSE: Standardized Mini-Mental State Examination) aufgenommen. Sie waren bereits mindestens sechs Wochen lang mit Donepezil (10 mg/Tag) behandelt worden und wurden für die Studiendauer von 52 Wochen randomisiert einem der folgenden vier Behandlungsarme zugeteilt:

- Donepezil-Placebo und Memantin-Placebo
- Donepezil-Placebo und Memantin
- Donepezil und Memantin-Placebo
- Donepezil und Memantin

Primäre Endpunkte waren klinisch relevante Veränderungen auf der SMMSE-Skala (mindestens 1,4 Punkte; höhere Scores bedeuten Verbesserung) und auf der BADLS (Bristol Activities of Daily Living Scale; mindestens 3,5 Punkte; höhere Scores bedeuten Verschlechterung).

Ergebnisse

In allen vier Gruppen verschlechterte sich die Erkrankung erwartungsgemäß (Abb. 1). Bei weitergeführter Donepezil-Behandlung war die Progression jedoch im Vergleich zum Therapieabbruch verzögert: Der SMMSE-Wert lag hier 1,9 Punkte höher ($p<0,001$), der BADL-Score 3,0 Punkte tiefer ($p<0,001$). Donepezil wirkte bei Patienten mit mäßig schwerer Erkrankung besser als bei schwer erkrankten Patienten.

Bei Patienten, die Memantin erhielten, war der SMMSE-Wert um 1,2 Punkte höher ($p<0,001$) und der BADL-Score um 1,5 Punkte niedriger ($p=0,02$) als unter Memantin-Placebo. In beiden Skalen war die Verbesserung jedoch klinisch nicht relevant.

Die zusätzliche Gabe von Memantin zu Donepezil hatte keinen signifikanten