

ne, nicht publizierte Metaanalyse von 59 verfügbaren Studien ergab für die Pharmakotherapie eine etwas höhere Prä-Post-Effektstärke (Cohens d) als für eine Verhaltenstherapie (VT) (1,84 vs. 1,50). Bei vielen Studien mit einer kognitiven Verhaltenstherapie (KVT) war eine Begleitmedikation möglich.

Für eine Kombinationstherapie spricht, dass Psychotherapie und Medikamente im Gehirn an unterschiedlichen Stellen wirken. Die *Psychotherapie* wirkt vor allem im präfrontalen Kortex. Dort erfolgt eine Bewertung der Angstgefühle und die Planung von Abwehrreaktionen. *Medikamente* wirken überall im Gehirn, auch auf primitive Angstzentren wie die Amygdala.

Dr. Dr. Reinhard Boerner, Quakenbrück, warnte vor einer Pauschalisierung der Therapieempfehlungen. Dies könne zugunsten eines „viel hilft viel“ falsch verstanden werden. Vor Beginn einer Kombinationstherapie müsse geprüft werden, ob zuvor die Therapiestandards eingehalten wurden und ob Psychotherapieplätze verfügbar sind. Allerdings wollen sich nicht alle Patienten mit ihren Sorgen aktiv auseinandersetzen. Für Boerner ist eine Kombinationstherapie nur bei spezifischen Indikationen begründbar, beispielsweise Therapieresistenz oder ausgeprägter Komorbidität.

Leitlinien-Empfehlungen

Die Therapieleitlinien der World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) [2] nennen als Medikamente der ersten Wahl mit einer Level-A-Empfehlung *Antidepressiva* (selektive Serotonin- und selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer [SSRI, SSNRI]) sowie den Calciumkanalmodulator *Pregabalin* (Lyrica®). Pregabalin wird im Gegensatz zu den meisten Psychopharmaka unverstoffwechselt über die Niere ausgeschieden und eignet sich daher laut Bandelow auch gut als Kombinationspartner ohne erhöhtes Interaktionsrisiko über das Cytochrom-P450-System, beispielsweise bei einer Augmentations-therapie [3]. Eine aktuelle Auswertung mehrerer klinischer Studien mit einer Fixdosis von 150 bis 600 mg Pregabalin zeigt eine annähernd lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung. Die maximale Wirksamkeit gegen psychische Symptome der Angst wird bei einer Tagesdosis von 450 mg erreicht, bei den somatischen Symptomen der Angst liegt das Maximum bei 600 mg [4].

Für Psychotherapien liegt eine ausreichende Evidenz nur für die manualisierte KVT vor [2]. Bei anderen Interventionen, wie der psychodynamischen Therapie, ist die Datenlage bezüglich der GAD mit negativen und methodisch

schwierig zu interpretierenden Studien inkonsistent.

Quelle

Prof. Dr. med. Hans Ulrich Wittchen, Dresden, Prof. Dr. med. Michael Linden, Berlin, Prof. Dr. med. Borwin Bandelow, Göttingen, Dr. Dr. med. Reinhard J. Boerner, Quakenbrück; Satellitensymposium „GAD näher beleuchtet: Gibt es eine reine GAD? Welche Therapie ist die beste?“, veranstaltet von Pfizer Pharma GmbH im Rahmen der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN), Berlin, 23. November 2011.

Literatur

1. Bandelow B, et al. Meta-analysis of randomized controlled comparisons of psychopharmacological and psychological treatments for anxiety disorders. *World J Psychiatry* 2007;8:175–87.
2. Bandelow B, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders – first revision. *World J Biol Psychiatry* 2008;9:248–312.
3. Huh J, et al. Treatment of generalized anxiety disorder: a comprehensive review of the literature for psychopharmacologic alternatives to newer antidepressants and benzodiazepines. *Prim Care Companion CNS Disord* 2011;13:PCC08r00709.
4. Boschen MJ. Pregabalin: Dose-response relationship in generalized anxiety disorder. *Pharmacopsychiatry* 2012;45:51–6. Epub 2011 Nov 15.

Dr. Alexander Kretzschmar,
München

Chronische Migräne

Medikamentöse Kombinationstherapie in der Migräneprophylaxe nicht besser als Monotherapie

Patienten mit chronischer Migräne, bei denen sich unter Topiramaten keine ausreichende klinische Besserung zeigte, haben keinen Vorteil von einer zusätzlichen Therapie mit Propranolol.

Es gibt eine Reihe von Wirkstoffen, die für die Prophylaxe der episodischen Migräne gut untersucht sind und hierfür auch eingesetzt werden. Dazu gehören Betablocker und einige Antiepileptika. Für die chronische Migräne (> 15 Kopfschmerztagen/Monat) wurde der Beweis

einer Wirksamkeit bisher nur für Botulinumtoxin und Topiramaten erbracht.

In vielen Bereichen der Neurologie, etwa bei Morbus Parkinson oder Epilepsie, ist es üblich, Wirkstoffe mit verschiedenen Wirkungsmechanismen zu kombinieren. Die Frage, ob eine

Kombinationstherapie einer Monotherapie in der Prophylaxe der chronischen Migräne überlegen ist, wurde bis vor Kurzem noch nicht in einer gut geplanten prospektiven Studie untersucht. Vor wenigen Wochen wurde jedoch eine doppelblinde Placebo-kontrollierte, randomisierte Studie veröffentlicht, die vom US-amerikanischen *National Institute of Neurological Disorders* und von der *Stroke Clinical Research Collaboration* finanziert wurde.

Alle Teilnehmer litten unter chronischer Migräne und wurden zunächst mit Topiramaten behandelt. Für eine weitere Studienteilnahme kamen nur die Patienten infrage, die eine Tagesdosis von

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. Einschränkung 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