

## Ergebnisse

In die Studie wurden, bedingt durch die COVID-19-Pandemie, lediglich 175 Patienten aufgenommen. Davon schlossen insgesamt 95 Patienten (Topiramate n=46, Propranolol n=49) die Studie ab. Die Patienten waren durchschnittlich 33 Jahre alt und 90 % waren Frauen. Die Migräne bestand im Mittel seit sechs Jahren und die chronische Migräne seit 1,2 Jahren. Die mittlere Zahl der Migränetage lag bei 17,4 und die mittlere Zahl der Kopfschmerzstage bei 25,0 pro Monat.

Die mittlere Reduktion der Migränetage betrug  $5,3 \pm 1,2$  Tage für Topiramate gegenüber  $7,3 \pm 1,1$  Tage für Propranolol ( $p=0,226$ ). Damit war Propranolol einer Therapie mit Topiramate nicht unterlegen (Punktschätzer  $-1,99$  Tage; 95%-Konfidenzintervall [KI]  $-5,23; 1,25$ ). Auch bei den sekundären Endpunkten gab es keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen, die 50%-Responderrate lag für Topiramate bei 17,2% versus 21,9% für Propranolol. Die Intention-to-treat-Analyse von 175 Patienten und die Per-Protocol-Analyse von 95 Patienten ergaben übereinstimmende Ergebnisse.

Es wurden keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit von unerwünschten Arzneimittelwirkungen zwischen den beiden Behandlungsgruppen beobachtet. Die häufigsten Nebenwirkungen unter Topiramate waren Parästhesien, Müdigkeit, abdominelle Schmerzen und Angstzustände. Zu den häufigsten Nebenwirkungen unter Propranolol zählten Parästhesien, Müdigkeit, Gewichtszunahme und Schlafstörungen.

## Kommentar

Bei der randomisierten Studie aus Indien handelt es sich um die erste Studie, bei der der Betablocker Propranolol zur Prophylaxe der chronischen Migräne untersucht wurde. Die Studie fand unter erschwerten Bedingungen statt, da währenddessen die COVID-19-Pandemie ausbrach. Die Studienergebnisse haben gezeigt, dass beide Substanzen zur Pro-

phylaxe der chronischen Migräne wirksam sind. Rein numerisch war allerdings Propranolol etwas wirksamer als Topiramate. Die Reduktion der Migränetage pro Monat entsprach in etwa der, die in anderen Studien zur Behandlung der chronischen Migräne beobachtet wurden, so beispielsweise in den Studien mit OnabotulinumtoxinA oder mit den monoklonalen Antikörpern gegen CGRP (Calcitonin Gene-Related Peptide) oder dessen Rezeptor. Kritisch anzumerken ist, dass es keine Placebo-Gruppe gab. Dies ist aber auch verständlich, da es außerordentlich schwierig wäre, bei einer Studie, die sich über 24 Wochen erstreckt, Patienten zu motivieren, sich mit Placebo behandeln zu lassen. Erstaunlich gering war die Abbruchrate wegen unerwünschter Arzneimittelwirkungen. Dies beruht wahrscheinlich darauf, dass beide Medikamente über einen Zeitraum von vier Wochen langsam eingeschlichen wurden. Für den

klinischen Alltag bedeutet die Studie, dass es auch gerechtfertigt sein kann, bei Patienten mit chronischer Migräne Propranolol zur Migräneprophylaxe einzusetzen.

## Quelle

Chowdhury D, et al. TOP-PRO study: A randomized double-blind controlled trial of topiramate versus propranolol for prevention of chronic migraine. *Cephalalgia* 2021;0:1–13; doi: 10.1177/03331024211047454.

## Literatur

1. Diener HC, et al. Utility of topiramate for the treatment of patients with chronic migraine in the presence or absence of acute medication overuse. *Cephalalgia* 2009;29:1021–7.
2. Dodick DW, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. *Headache* 2010;50:921–36.
3. Silberstein SD, et al. Efficacy and safety of topiramate for the treatment of chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache* 2007;47:170–80.

## Alzheimer-Krankheit



## Methylphenidat bessert die Apathie

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen

Mit einem Kommentar des Autors

**Eine randomisierte Placebo-kontrollierte Studie an 200 Patienten mit M. Alzheimer und Antriebsstörungen zeigte, dass Methylphenidat im Vergleich zu Placebo den Schweregrad der Apathie verringert.**

**A**pathie ist gekennzeichnet durch verminderte Willensstärke, Initiative und Antrieb und eines der häufigsten neuropsychiatrischen Symptome bei Menschen mit M. Alzheimer. Sie ist mit einer erheblichen Belastung für das Pflegepersonal, höheren Kosten und Sterblichkeit assoziiert. Daten aus kleinen, bis zu 12-wöchigen Studien deuten auf einen Nutzen von Methylphenidat hin.

## Studiendesign

Diese multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte klinische Studie wurde von August 2016 bis Juli 2020 in neun US-amerikanischen Kliniken und einer kanadischen Klinik durchgeführt, die auf die Betreuung von Demenzerkrankten spezialisiert waren. Eingeschlossen wurden Patienten mit einer Alzheimer-Krankheit, leichten bis mittelschweren

kognitiven Beeinträchtigungen und häufiger und/oder schwerer Apathie, gemessen mit dem Neuropsychiatrischen Inventar (NPI). Verglichen wurden 10 mg Methylphenidat zweimal täglich mit Placebo.

Zu den primären Endpunkten gehörten die Veränderung der NPI-Subskala für Apathie gegenüber dem Ausgangswert nach sechs Monaten oder eine verbesserte Bewertung auf der Alzheimer's Disease Cooperative Study Clinical Global Impression of Change (ADCS-CGIC). Andere Ergebnisse umfassten Sicherheit, Veränderung der kognitiven Fähigkeiten und die Lebensqualität.

### Ergebnisse

Von 200 Teilnehmern wurden 99 mit Methylphenidat und 101 mit Placebo behandelt. Das mittlere Alter betrug 76 Jahre. 68 (34 %) Studienteilnehmer waren weiblich und 131 (66 %) waren männlich. Von Studienbeginn an wurde über einen Zeitraum von sechs Monaten eine stärkere Reduktion des NPI-Scores für Apathie bei den Methylphenidat-Teilnehmern im Vergleich zu Placebo beobachtet (mittlere Differenz -1,25; 95%-Konfidenzintervall [KI] -2,03 bis -0,47;  $p=0,002$ ). Der stärkste Rückgang des NPI-Apathie-Scores wurde in den ersten 100 Tagen beobachtet. Dabei hatten die Teilnehmer unter Methylphenidat eine signifikant größere Chance als die Teilnehmer unter Placebo, keine Apathie-Symptome aufzuweisen (Hazard-Ratio 2,16; 95%-KI 1,19-3,91;  $p=0,01$ ). Nach sechs Monaten zeigte sich unter Methylphenidat im Vergleich zu Placebo eine tendenziell, aber nicht statisch signifikant erhöhte Wahrscheinlichkeit für eine verbesserte Bewertung auf der ADCS-CGIC (Odds-Ratio 1,90; 95%-KI 0,95-3,84;  $p=0,07$ ). Die Beurteilung kognitiver Funktionen und die Lebensqualität unterschieden sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen.

Von den 17 schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, die während der Studie auftraten, stand keines im

Zusammenhang mit dem Studienmedikament.

### Kommentar

Bei der Alzheimer-Erkrankung kommt es zu einer Vielzahl von psychiatrischen Begleitsymptomen. Dazu gehören auf der einen Seite eine Antriebssteigerung mit Fluchtgefahr und auf der anderen Seite eine Apathie mit Antriebsminderung. Hier ist es wichtig, differenzialdiagnostisch eine Depression auszuschließen, da diese anders behandelt wird als eine reine Apathie. Methylphenidat ist ein Arzneistoff aus der Gruppe der Phenylethylamine und wird zur Behandlung des Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätssyndroms eingesetzt. Die vorliegende Studie zeigt eine signifikante, wenn auch in absoluten Maßen

geringe Wirksamkeit von Methylphenidat zur Behandlung der Apathie bei Patienten mit Morbus Alzheimer. Insgesamt wurde in dieser Population Methylphenidat relativ gut vertragen. Es kam allerdings bei einigen Patienten zu einer nicht unerheblichen Gewichtsabnahme. Ob Methylphenidat über einen Zeitraum von mehr als sechs Monaten wirksam ist und vertragen wird, kann die vorliegende Studie allerdings nicht beantworten.

### Quelle

Mintzer J, et al. Effect of methylphenidate on apathy in patients with Alzheimer disease: the ADMET 2 randomized clinical trial. JAMA Neurology 2021;78:1324-32.

## Schizophrenie

### Erfolgreiche Symptomkontrolle von der Akut- bis zur Spätphase

Abdol A. Ameri, Weidenstetten

**Aufgrund seiner pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften und der breiten Wirksamkeit ermöglicht das atypische Antipsychotikum Cariprazin eine umfassende Kontrolle aller relevanten Symptombereiche der Schizophrenie: von der Reduktion der Positivsymptomatik und der primären Negativsymptomatik im stationären Setting über die Verbesserung residueller Symptome, der psychosozialen Funktionalität und der Lebensqualität in der ambulanten Rezidivprophylaxe. Einen Überblick über die Einsatzbereiche gaben Experten in einem von Recordati veranstalteten Symposium im Rahmen des DGPPN-Kongresses 2021.**

**M**it Cariprazin (Reagila®) steht seit April 2018 ein Antipsychotikum mit einer besonderen Wirkweise zur Verfügung [5]. Cariprazin ist ein selektiver Partialagonist der D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub>-Rezeptoren, mit einer höheren Affinität zu den Dopamin-D<sub>3</sub>-Rezeptoren als zu den D<sub>2</sub>-Rezeptoren und der im Vergleich zu allen anderen Antipsychotika höchsten Affinität zum D<sub>3</sub>-Rezeptor [6, 9], was die

ausgeprägte Wirksamkeit auf die Negativsymptome bei Schizophrenie erklären kann [8]. Die Substanz ist indiziert zur Behandlung von Schizophrenie bei erwachsenen Patienten. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 1,5 mg einmal täglich [5]. Bei Bedarf kann die Tagesdosis in 1,5-mg-Schritten bis zur zugelassenen Maximaldosis von 6,0 mg erhöht werden [5].