

Der erste Therapieschritt zur Unterbrechung eines prolongierten epileptischen Anfalls muss einfach und schnell anwendbar sein und eine rasche und sichere Wirkung garantieren. Außerdem sollte die Applikation sozial verträglich sein. Das einzige Notfallmedikament aus der Substanzklasse der Benzodiazepine, das in Deutschland für solche Situationen zur bukkalen Applikation zur Verfügung steht, ist Midazolam in einer Oralspritze (Buccolam®). Die Alternative wäre rektal applizierbares Diazepam. Bukkales Lorazepam ist für diese Indikation nicht zugelassen. Die bukkale Applikationsform wird im Vergleich zur rektalen Gabe von Diazepam besser

sozial akzeptiert, da sie die Intimsphäre wahrt. Sie erleichtert es auch Lehrern und Betreuern, das Notfallmedikament zu verabreichen. Darüber hinaus liegt der Vorteil der bukkalen Applikation in der schnellen Resorption und der Umgehung der Leber und des Intestinums. Bei Lorazepam ist die Resorption aus der Mundhöhle schlechter, sodass in der Akutsituation eine rasche Wirkung nicht garantiert ist [2]. Entsprechende pharmakokinetische Daten zu bukkalem Midazolam zeigen dagegen, dass die Substanz rasch resorbiert wird und somit schnell wirkt [1].

#### Quelle

Prof. Gerhard Kurlemann, Münster, Prof. Bernd Wilken, Kassel; „PERFECT-Abend“, veranstaltet von Shire im Rahmen der 88. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN), Düsseldorf, 23. September 2015.

#### Literatur

1. Albrecht S, et al. Pharmacokinetics of oromucosal midazolam hydrochloride in children. Presented at 15th Congress of Anaesthesiologists (WCA), Buenos Aires, Argentina, 25. March 2012, Poster 1284.00.
2. Wilson G, et al. The behavior of a fast-dissolving dosage form followed by  $\gamma$ -scintigraphy. *Int J Pharm* 1987;40:119–123.

Dr. med. Peter Stiefelhagen,  
Hachenburg

## Prävention der chronischen Migräne

### Monoklonaler Anti-CGRP-Antikörper TEV-48125

Die subkutane Gabe von TEV-48125 alle 28 Tage ist in der Prophylaxe der chronischen Migräne wirksam, wie sich in einer Phase-IIb-Studie zeigt. Die Substanz war gut verträglich.



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

CGRP (Calcitonin-gene related peptide) spielt eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie der Migräne. TEV-48125 ist ein humanisierter monoklonaler Anti-CGRP-Antikörper, der subkutan injiziert werden muss. In der vorliegenden Studie sollte er zur Prävention der chronischen Migräne (> 15 Kopfschmerztag/ Monat) untersucht werden.

#### Studiendesign

In die multizentrische randomisierte doppelblinde Placebo-kontrollierte Parallelgruppen-Studie wurden Patientinnen und Patienten im Alter zwischen 18 und 65 Jahren mit chronischer Migräne eingeschlossen. Die Patienten erhielten im Abstand von 28 Tagen drei subkutane Injektionen:

- initial 675 mg TEV-48125, gefolgt von 2-mal 225 mg (n=88) oder
- 900 mg TEV-48125 (n=86) oder
- Placebo (n=89).

Die Kopfschmerzinformation wurde über elektronische Tagebücher erfasst.

Der *primäre Endpunkt* war die Reduktion von Kopfschmerzstunden zwischen Baseline und den Wochen 9 bis 12 sowie die Verträglichkeit der Substanz. Sekundäre Endpunkte waren die Veränderung in der Zahl der Tage mit mittelschweren und schweren Kopfschmerzen.

Die Patienten waren im Mittel 40 Jahre alt. 85% waren Frauen. Die mittlere Zahl der Kopfschmerzstunden pro Monat betrug zwischen 160 und 170 Stunden. Mittelschwere oder schwere Kopfschmerzen traten im Mittel an 14 Tagen auf; Migräne an 17 Tagen. An zehn Tagen im Monat wurden Triptane eingenommen. Etwa die Hälfte aller Patienten hatte zuvor bereits eine prophylaktische Migräne-Therapie erhalten.

#### Studienergebnisse

Die mittlere Reduktion der Kopfschmerzstunden in den Wochen 9 bis 12 verglichen mit der Baseline waren

- 59,8 Stunden in der Niedrigdosisgruppe,
  - 67,5 Stunden in der Hochdosis-Gruppe und
  - 37,1 Stunden in der Placebo-Gruppe.
- Die Differenz betrug 22,7 Stunden für die niedrige Dosis und 30,4 Stunden für die hohe Dosis. Alle Unterschiede waren statistisch signifikant. Die Zahl der berichteten Nebenwirkungen insgesamt war zwischen den einzelnen Therapiearmen nicht unterschiedlich, am häufigsten wurde über Schmerzen an der Injektionsstelle und Juckreiz geklagt. Infektionen waren etwas häufiger in den beiden Verum-Gruppen.



#### Kommentar

Diese große Phase-IIb-Studie, an deren Planung und Publikation der Kommentator mitgewirkt hat, gibt einen deutlichen Hinweis, dass TEV-48125 in der Prävention der chronischen Migräne wirksam ist. Zwischen den beiden Dosierungen besteht aber kein Unterschied in der Wirksamkeit. Bemerkenswert ist, dass auch fast alle sekundären Endpunkte der Studie positiv waren. Im Gegensatz zu vielen bisher verwendeten Migräne-Prophylaktika (z.B. Topiramate) scheinen unerwünschte Wirkungen keine größere Rolle zu spielen. Allerdings kam es in der Hochdosis-Gruppe bei zwei Patienten zur Entwicklung einer Depression

mit einem Suizidversuch. Ein kausaler Zusammenhang mit der Studienmedikation ist allerdings sehr unwahrscheinlich. Durch die Injektion des Arzneimittels ist gewährleistet, dass die Therapie auch tatsächlich erfolgt. Bei oraler Migräne-Prophylaxe besteht häufig eine

schlechte Compliance und Adhärenz. Die Ergebnisse dieser Studie müssen jetzt noch in einer großen Phase-III-Studie repliziert werden, wobei diese mit hoher Wahrscheinlichkeit mit der niedrigen Dosis von TEV-48125 durchgeführt werden wird.

**Quelle**

Bigal ME, et al. Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of chronic migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. *Lancet Neurol* 2015;14:1091–100.

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

**Schizophrenie**

**Brexpiprazol lindert Positiv- und Negativsymptome**

**In zwei Placebo-kontrollierten doppelblinden Zulassungsstudien mit identischem Design erhielten Patienten mit einer akuten Schizophrenie über sechs Wochen einmal täglich eine feste Dosis von Brexpiprazol. Primärer Wirksamkeitsparameter war die Änderung des Scores der Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) vom Einschluss bis zum Endpunkt. Sekundäre Parameter waren unter anderen die Änderungen der Scores der Positiv- und Negativ-Subskala der PANSS und des Scores der Clinical Global Impression Scale, Teil Schweregrad der Erkrankung (CGI-S). In beiden Studien führte eine tägliche Dosis von 4 mg – in einer der Studien auch von 2 mg/Tag – im Vergleich mit Placebo zu einer signifikanten Reduktion des PANSS-Scores. Auch die meisten der sekundären Parameter, darunter die Scores der PANSS-Subscales, änderten sich im Vergleich zu Placebo signifikant. Die Behandlung erwies sich als gut verträglich. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen in allen Behandlungsgruppen waren Insomnie, Kopfschmerz und Agitation.**

 Mit einem Kommentar von Priv.-Doz. Dr. Dieter Angersbach, Wolfratshausen

Eine zufriedenstellende Behandlung der Schizophrenie erfordert neben einer guten Verträglichkeit eine breitgefächerte Symptomkontrolle. Die neueren, sogenannten atypischen Antipsychotika sind zwar verträglicher als die älteren Substanzen, wirken jedoch vorwiegend gegen positive Symptome. Weiterhin haben auch sie zum Teil beeinträchtigende Nebenwirkungen, zum Beispiel Gewichtszunahme, Sedierung, QTc-Intervall-Verlängerung oder extrapyramidal-motorische Störungen (EPMS). Es besteht daher weiterhin der Bedarf nach neuen Substanzen mit einem breiten Wirkungsspektrum und guter Verträglichkeit.

Brexpiprazol (Abb. 1) ist auf der strukturellen und pharmakologischen Basis von Aripiprazol entwickelt worden, hat also eine ähnliche Struktur

und ist – wie die Ausgangssubstanz – ein partieller Agonist des Serotonin(5-HT)<sub>1A</sub>- und des Dopamin-D<sub>2</sub>-Rezeptors sowie ein Antagonist des 5-HT<sub>2A</sub>- und des Noradrenalin- $\alpha_{1B/2C}$ -Rezeptors. Im Vergleich mit Aripiprazol zeigt Brexpiprazol jedoch einen partiellen Agonismus mit einer geringeren intrinsischen Aktivität auf den D<sub>2</sub>-Rezeptor und ist ein stärkerer 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptor-Antagonist. Brexpiprazol hat also ein geringeres Potenzial, Dopamin-induzierte unerwünschte Wirkungen wie Akathisie, Schlaflosigkeit oder Ruhelosigkeit hervorzurufen. Aufgrund des partiellen D<sub>2</sub>-Agonismus sind weniger Dopamin-ant-

agonistische Effekte, wie EPMS oder tardive Dyskinesie, zu erwarten als bei einem vollen Antagonisten.

Brexpiprazol wurde im Juli 2015 von der FDA in den USA zur Behandlung der Schizophrenie und als Zusatztherapie zu einem Antidepressivum zur Behandlung der Major Depression zugelassen. Das Ziel der beiden vorliegenden Placebo-kontrollierten Phase-III-Studien war die Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit dreier fester Dosen von Brexpiprazol (Studie I: 1, 2 und 4 mg/Tag; Studie II: 0,25, 2 und 4 mg/Tag) im Vergleich zu Placebo. Die Studien wurden von 64 bzw. 65 Zentren in Amerika, Europa und Asien durchgeführt: Studie I von Juli 2011 bis Januar 2014, Studie II von August 2011 bis Dezember 2013.

**Methoden**

Eingeschlossen wurden stationäre Patienten im Alter von 18 bis 65 Jahren mit der DSM-IV-TR-Diagnose einer Schizophrenie und einer akuten Exazerbation. Ausgeschlossen waren Patienten mit der ersten Episode einer Schizophrenie, mit einer weiteren Achse-I-Erkrankung, tardiver Dyskinesie, schwerer Akathisie und mit Substanzmissbrauch in der Vorgeschichte. Die Studien waren in drei Phasen unterteilt: eine 2-wöchige Screening-Phase, eine 6-wöchige doppelblinde Behandlungsphase und eine Nachbeobachtungszeit von 30 Tagen. Die geeigneten Patienten wurden im Verhältnis 2:3:3:3 (Studie I) bzw. 1:2:2:2 (Studie II) randomisiert auf die vier Behandlungsgruppen (3 Brexpiprazol-Dosen + Placebo) aufgeteilt. Es wurde erwartet, dass die niedrigste Dosis (0,25 mg/Tag bzw. 1 mg/Tag Brexpiprazol) unwirksam sein würde, deshalb wurden diesen

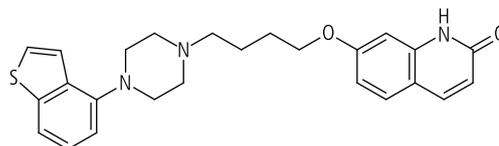


Abb. 1. Brexpiprazol

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.ppt-online.de