Unter Clonazepam, Zolmitriptan und Valproinsäure war der Unterschied zu Placebo nicht signifikant.
Zu den signifikanten Nebenwirkungen zählten Schläfrigkeit und Schwindel unter Trazodon und Mirtazapin, Hypersalivation und Depression unter Valproinsäure, Mundtrockenheit und Sedierung unter Biperiden und Valproinsäure, Hypotonie unter Propranolol sowie vorübergehende Sedierung unter Mianserin.

Fazit der Studienautoren

Am wirksamsten gegen AIA erwiesen sich in dieser Metaanalyse Mirtazapin, Biperiden und Vitamin B_6. Letzteres wies das beste Wirksamkeits- und Verträglichkeitsprofil auf. Trazodon, Mianserin und Propranolol sind den Autoren zufolge wirksame Alternativen mit etwas weniger günstigen Wirksamkeits- und Verträglichkeitsprofilen.

Quelle

Gerolymos C, et al. Drug efficacy in the treatment of antipsychotic-induced akathisia: a systematic review and network meta-analysis. JAMA Netw Open 2024 Mar 4;7(3):e241 527. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2024.1527.

Literatur

1. DGPPN e. V. für die Leitliniengruppe: S3-Leitlinie Schizophrenie. Langfassung, 2019, Version 1.0. https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/038-009.htm (Zugriff am 25.06.24)
2. Huhn M, et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. Lancet 2019;394:939–51. DOI : 10.1016/S0140–6736(19)31 135-3.

Parkinson-Krankheit im Frühstadium

Alpha-Synuclein-Antikörper Prasinezumab verlangsamt die motorische Verschlechterung

Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener, Essen
Mit einem Kommentar des Autors

Eine explorative Analyse der PASADENA-Studie liefert Hinweise, dass Prasinezumab, ein Antikörper, der gegen Alpha-Synuclein gerichtet ist, die Verschlechterung der motorischen Symptome bei Personen mit schneller fortschreitender Parkinson-Krankheit in größerem Maße verlangsamt als Placebo. Da es sich um eine Post-hoc-Analyse handelt, sind weitere randomisierte klinische Studien erforderlich, um diese Ergebnisse zu validieren.

Pathologisches Alpha-Synuclein gilt als das pathogene Substrat der Parkinson-Krankheit. Alpha-Synuclein-Aggregate und deren Ausbreitung zwischen Neuronen spielen eine wichtige Rolle in der Pathogenese und bei der Progression der Erkrankung.
Prasinezumab ist ein experimenteller therapeutischer monoklonaler Antikörper, der aggregiertes Alpha-Synuclein bindet [2]. Die Wirkung von Prasinezumab wurde in der PASADENA-Studie bei Patienten mit Morbus Parkinson im Frühstadium untersucht (s. u.) [3]. In PASADENA wurde der primäre Endpunkt (Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale [MDS-UPDRS]; Summe der Teile I + II + III) nicht erreicht. Patienten, die Prasinezumab erhielten, zeigten jedoch eine langsamere Progression der motorischen Ausfälle als die mit Placebo behandelten Teilnehmer (MDS-UPDRS; Teil III). Keine Unterschiede fanden sich bei den MDS-UPDRS Teilen I und II. Daher sollte untersucht werden, ob Prasinezumab in vier vorab spezifizierten und sechs explorativen Post-hoc-Untergruppen mit schnellerem Fortschreiten der motorischen Progression (MDS-UPDRS; Teil III) wirkt.

Die Untergruppen waren:

- Therapie mit Monoaminooxidase(MAO)-B-Hemmern zu Studienbeginn (ja vs. nein),
- Hoehn- und Yahr-Stadium (2 vs. 1),
- Rapid-Eye-Movement(REM)-Schlafverhaltensstörung (ja vs. nein),
- Datengesteuerte Subphänotypen (diffus maligne vs. nicht diffus maligne) [1],
- Alter bei Studienbeginn (≥ 60 Jahre vs. < 60 Jahre),
- Geschlecht (männlich vs. weiblich),
- Krankheitsdauer (> 12 vs. < 12 Monate),
- Alter bei der Diagnose (≥ 60 vs. < 60 Jahre),
- Motorische Subphänotypen (akinetisch-rigide vs. tremordominant),
- Motorische Subphänotypen (posturale Instabilität und Gangstörung vs. Tremor-Dominanz).

Studiendesign

PASADENA war eine doppelblinde und Placebo-kontrollierte Studie und umfasste 316 Personen mit M. Parkinson im Frühstadium, die im Verhältnis 1 : 1 : 1 auf intravenöse Infusionen von Placebo, Prasinezumab 1500 mg oder Prasinezumab 4500 mg alle vier Wochen über 52 Wochen randomisiert wurden. Mit Ausnahme der Einnahme von MAO-B-Hemmern waren andere symptomati-

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags! © Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

sche Therapien wie Levodopa und Dopamin-Agonisten nicht erlaubt.

Ergebnisse

Die beste Wirkung zeigte sich bei den schnell fortschreitenden Subpopulationen (diffus bösartig). Diese Patienten haben häufiger eine orthostatische Dysregulation, leichte kognitive Beeinträchtigungen (mild cognitive impairment) und sehr häufig REM-Schlafverhaltensstörungen. Sie weisen schwerere motorische Symptome auf und haben häufiger eine Depression oder ein Angsterkrankung. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass Prasinezumab in der PASADENA-Studie eine numerische Wirkung auf die Verlangsamung des Fortschreitens in Untergruppen von Patienten mit schnell fortschreitender Erkrankung zeigte.

Kommentar

Es ist erstaunlich, dass eine so hochrangige Zeitschrift wie Nature Medicine eine Subgruppenanalyse einer initial neutralen Studie publiziert. Es herrscht normalerweise eine Übereinkunft für die Publikation klinischer Studien, dass, wenn der primäre Endpunkt einer Studie nicht erreicht wird, weitere Analysen explorativ und Hypothesen generierend sind. Im vorliegenden Fall wurden zehn Untergruppen von Patienten aus der PASADENA-Studie analysiert, davon ein Teil post hoc. Begründet wurde dies damit, dass der primäre Endpunkt MDS-UPDRS Summe der Teile I + II + III möglicherweise die Verlangsamung der Progression nicht widerspiegelt. Nur für eine Untergruppe von Patienten fand sich ein möglicher Therapieeffekt von Prasinezumab – nämlich bei Patienten mit rascher Krankheitsprogression. Diese Analyse war allerdings nicht für multiple Vergleiche korrigiert. Es gibt bei klinischen Studien zahlreiche Beispiele, bei denen eine Untergruppe von Patienten bei einer insgesamt neutralen Studie vermeintlich profitierte. In den meisten Fällen ließ sich dies nicht reproduzieren, wenn weitere Studien gezielt in dieser Population duchgeführt wurden. Ein endgültiges Urteil über eine mögliche Wirkung von Prasinezumab kann erst getroffen werden, wenn eine weitere Studie mit einer Beobachtungszeit von mehr als einem Jahr durchgeführt wird. Es ist wichtig zu betonen, dass es sich bei der Publikation um eine explorative Analyse einer Phase-II-Studie handelt, die keine Wirkung auf den primären Endpunkt gezeigt hat.

Quelle

Pagano G, et al. Prasinezumab slows motor progression in rapidly progressing early-stage Parkinson's disease. Nature Med 2024;30:1096–103.

Literatur

1. Fereshtehnejad SM, et al. New clinical subtypes of Parkinson disease and their longitudinal progression: a prospective cohort comparison with other phenotypes. JAMA Neurol 2015;72:863–73.
2. McFarthing K. Prasinezumab and cinpanemab – the perspective of a person with Parkinson's. J Parkinsons Dis 2022;12:2287–8.
3. Pagano G, et al. Trial of prasinezumab in early-stage Parkinson's disease. N Engl J Med 2022;387:421–32.

Episodische Migräne bei Erwachsenen

ELEVATE-Studie: Atogepant für die Prophylaxe, wenn herkömmliche orale Therapien versagen

Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener, Essen
Mit einem Kommentar des Autors

In einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie war der CGRP-Rezeptor-Antagonist Atogepant 60 mg oral einmal täglich gut verträglich und zeigte über 12 Wochen eine signifikante und klinisch relevante Reduktion der mittleren monatlichen Migränetage im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit episodischer Migräne, die zuvor auf zwei bis vier Klassen konventioneller oraler Migräneprophylaxen nicht angesprochen hatten.

Atogepant, ein oraler Calcitonin-Gene-related-Peptide-Rezeptor-(CGRP)-Antagonist, ist zur Prophylaxe der Migräne wirksam und zugelassen, wird aber bislang nur in den USA auf den Markt gebracht. Die Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von Atogepant bei Menschen, bei denen die herkömmlichen oralen Migräneprophylaktika wie Betablocker, Flunarizin, Topiramat oder Amitriptylin unwirksam waren oder nicht vertragen wurden, war bisher nicht in einer klinischen Studie untersucht worden. Mit der ELEVATE-Studie wurden nun Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Atogepant für die Prophylaxe der episodischen Migräne bei Teilnehmern untersucht, bei denen zwei bis vier Klassen konventioneller oraler Migräneprophylaxen versagt hatten.

Studiendesign

ELEVATE war eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Parallelgruppenstudie, die an 73 Kopfschmerzzentren durchgeführt wurde. Erwachsene im Alter von 18 bis 80 Jahren mit episodischer Migräne, bei denen zuvor zwei bis vier konventionelle orale

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags! © Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart