

den ZNS-gängigen BTK-Inhibitoren (BTKI) erhofft man sich nicht nur eine Hemmung der fokalen Degeneration, sondern auch der diffusen Neuroinflammation. BTK⁺-Immunzellen finden sich auch gehäuft in dem Makrophagen-/Mikroglia-Saum der smoldering lesions [1].

Gegenwärtig werden mehrere BTKI bei verschiedenen Autoimmunerkrankungen – systemischer Lupus erythematosus (SLE), rheumatoide Arthritis (RA) und MS – in einem Phase-II/III-Studienprogramm untersucht. In einer Phase-IIb-Studie zur MS-Therapie erreichte der BTKI Tolebrutinib (SAR442168) den primären Endpunkt zur Reduktion Gadolinium-anreichernder (Gd⁺) T1-Läsionen und zeigte ein günstiges Sicherheitsprofil [8]. Tolebrutinib wird

derzeit in vier Phase-III-Studien bei der schubförmigen MS (RRMS und SPMS mit Schüben) als auch den progredienten Verlaufsformen (PPMS und SPMS ohne aufgesetzte Schübe) geprüft.

Quelle

Prof. Dr. Luisa Klotz, Münster, Prof. Dr. Christine Stadelmann-Nessler, Göttingen, Prof. Dr. Mike P. Wattjes, Hannover, Prof. Dr. Martin Berghoff, Gießen/Marburg; Satellitensymposium „Den Bogen spannen: Neurodegeneration – Progression – zentrale Therapieansätze in der MS“, veranstaltet von Sanofi Genzyme im Rahmen der virtuellen Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) e. V., 3. November 2021.

Literatur

1. Absinta M, et al. Persistent 7-tesla phase rim predicts poor outcome in new multiple sclerosis patient lesions. *J Clin Invest* 2016;126:2597–609.
2. Dendrou CA, et al. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol* 2015;15:545–58.
3. Filippi M, et al. Gray matter damage predicts the accumulation of disability 13 years later in MS. *Neurology* 2013;81:1759–67.
4. Frischer JM, et al. The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains. *Brain* 2009;132:1175–89.
5. Hauser SL, et al. Ofatumumab versus teriflunomide in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2020;383:546–55.
6. Popescu V, et al. Brain atrophy and lesion load predict long term disability in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:1082–91.
7. Radue EW, et al. Teriflunomide slows BVL in relapsing MS: A reanalysis of the TEMSO MRI data set using SIENA. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2017;4:e390.
8. Reich D, et al. Efficacy and safety outcomes in patients with relapsing forms of MS treated with the CNS-Penetrating BTK inhibitor SAR442168: results from the phase 2b trial. *EAN* 2020; Abstract O4010.
9. Stadelmann C, et al. Myelin in the central nervous system: structure, function, and pathology. *Physiol Rev* 2019;99:1381–431.

TOP-PRO-Studie



Propranolol versus Topiramamat zur prophylaktischen Therapie der chronischen Migräne

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

Propranolol (160 mg/Tag) war in der prophylaktischen Behandlung der chronischen Migräne ähnlich wirksam wie eine Therapie mit Topiramamat (100 mg/Tag). Das wurde in einer randomisierten Studie in Indien beobachtet. Das Verträglichkeitsprofil von Propranolol war dabei mit dem von Topiramamat vergleichbar.

Die chronische Migräne ist definiert als eine Migräne, bei der mindestens 15 Kopfschmerztag im Monat bestehen und von denen mindestens acht die Kriterien einer akuten Migräneattacke erfüllen müssen. Durch Studien belegt ist die prophylaktische Wirkung von Topiramamat in zwei randomisierten und Placebo-kontrollierten Studien [1, 3], OnabotulinumtoxinA [2] sowie von den vier monoklonalen Antikörpern Erenumab,

Eptinezumab, Fremanezumab und Galcanezumab. Der Betablocker Propranolol ist in der prophylaktischen Behandlung der episodischen Migräne etabliert. Seine Wirksamkeit und Verträglichkeit für die Prophylaxe der chronischen Migräne ist jedoch nicht unter Zugrundelegung der aktuellen Diagnosekriterien nachgewiesen. Das Ziel der TOP-PRO-Studie war es daher, dies im Vergleich zu Topiramamat zu untersuchen.

Studiendesign

In die doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studie wurden 175 Migränepatienten mit chronischer Migräne im Alter zwischen 18 Jahren und 65 Jahren ohne medikamentöse Prophylaxe eingeschlossen. Die Patienten erhielten entweder Topiramamat 100 mg oder Propranolol 160 mg pro Tag. Beide Medikamente wurden langsam über vier Wochen aufdosiert.

Der primäre Endpunkt der Studie war die mittlere Reduktion der Migränetage pro 28 Tage am Ende der 24-wöchigen Behandlungszeit gegenüber dem Ausgangswert. Ein mittlerer Unterschied von 1,5 Tagen pro vier Wochen wurde als Grenzwert für die Nichtunterlegenheit gewählt. Als sekundäre Endpunkte wurden Reduktion der Kopfschmerztag, 50%-Responderrate, Änderung der Tage mit Einnahme von Akutmedikation, Änderung im HIT (Headache Impact Test)-6-Score oder im Migraine-Specific Quality-of-Life Instrument (MSQOL) definiert. Daneben wurden auch unerwünschte Arzneimittelwirkungen erfasst.

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.

Apathie 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