

Migräne

Topiramat jetzt zur Prophylaxe zugelassen

Das als Antiepileptikum schon seit längerem eingesetzte Topiramat hat sich in mehreren klinischen Studien auch in der Prophylaxe von Migräneattacken als wirksam und sicher erwiesen. Eine gutes Ansprechen wird mit täglich 50 bis 100 mg erreicht.

Eine Prophylaxe ist bei Migränepatienten sinnvoll, die häufige oder sehr lange dauernde Migräneattacken haben. Durch die Verminderung der Anfallshäufigkeit wird die Funktionsfähigkeit im Alltag verbessert, die Lebensqualität steigt. Zudem wird auch der Gefahr vorgebeugt, durch zu häufige Einnahme von Analgetika und migränespezifischen Medikamenten wie den 5-HT_{1B/1D}-Rezeptoragonisten einen Dauerkopfschmerz zu induzieren. Zur Vermeidung dieser Komplikation sollten Migränepatienten höchstens an zehn Tagen pro Monat und an maximal drei Tagen hintereinander Akutmedikamente verwenden. Eine Indikation für eine medikamentöse Migräneprophylaxe besteht bei

- drei und mehr Attacken pro Monat
- Attacken, die regelmäßig länger als 72 Stunden anhalten
- Attacken, die auf eine Therapie entsprechend den Empfehlungen der Deutschen Migräne- und Kopfschmerz-Gesellschaft nicht ansprechen, und/oder, wenn Nebenwirkungen der Akuttherapie nicht toleriert werden
- bei Zunahme der Attackenfrequenz und Einnahme von Schmerz- und Migränemitteln an mehr als zehn Tagen im Monat
- bei komplizierten Attacken mit lang anhaltenden Auren

Als medikamentöse Prophylaktika der ersten Wahl galten bisher die Betablocker Metoprolol, Propranolol und Bisoprolol sowie der Calciumkanalblocker Flunarizin. Das Antikonvulsivum Valproinsäure ist ebenfalls gut wirksam, aber für diese Indikation nicht zugelassen. Zweite Wahl sind unter anderem das trizyklische Antidepressivum Amitriptylin, nichtsteroidale Antirheumatika sowie hoch dosierte Magnesiumsal-

ze, Extrakte aus Pestwurz (zugelassen für die Prophylaxe) sowie aus Mutterkraut (Zulassung beantragt). Die Wirksamkeit dieser Medikamente ist eher schwach, teilweise ist ihre Wirkung in der Migräneprophylaxe auch nicht hinreichend untersucht. Methysergid, Lisurid und Pizotifen sind in Deutschland nicht mehr verfügbar.

Mit Topiramat wurde nun ein neues Medikament in die Liste der Migräneprophylaktika der ersten Wahl aufgenommen. Es ist seit 1. August 2005 unter dem Namen Topamax® Migräne zur Prophylaxe von Migränekopfschmerzen bei Erwachsenen zugelassen, wenn eine Therapie mit Betablockern nicht indiziert ist, nicht erfolgreich war oder nicht vertragen wurde. Topiramat wird auch in der neuen Leitlinie der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG) und der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) als Mittel der ersten Wahl in der Migräneprophylaxe aufgeführt.

Topiramat wird bereits seit längerem in der Epilepsie-Therapie eingesetzt. Die in dieser Indikation genutzten pharmakodynamischen Eigenschaften dürften zumindest zum Teil auch für die migräneprophylaktischen Eigenschaften verantwortlich sein. Unter anderem wird eine zustandsabhängige Blockade der spannungsabhängigen Natrium-Kanäle diskutiert. Außerdem antagonisiert Topiramat schwach die exzitatorische Wirkung von Glutamat und erhöht deutlich die GABA-Aktivität an bestimmten GABA_A-Rezeptoren.

Diese Effekte entsprechen neuen Überlegungen zur Pathophysiologie der Migräne: Ergebnisse aktueller Studien lassen darauf schließen, dass es sich bei Migräne nicht primär um eine vaskuläre Störung handelt, sondern um eine Ionenkanalerkrankung im zentralen

Nervensystem, die mit einer kortikalen Übererregbarkeit einhergeht. Durch die Übererregbarkeit des sensorischen Kortex und den temporären Ausfall schmerzhemmender Systeme im Hirnstamm kommt es über eine gesteigerte Sensibilisierung des trigemino-vaskulären Systems zu einer neurogenen Entzündung, die dann als Migräneschmerz wahrgenommen wird. Topiramat schützt den sensorischen Kortex vor übermäßiger Erregung, das trigemino-vaskuläre System wird normalisiert und dadurch die Schmerzkaskade verringert.

Studien zur Migräneprophylaxe

Wirksamkeit und Verträglichkeit von Topiramat in der Migräneprophylaxe sind in drei großen randomisierten Placebo-kontrollierten Doppelblindstudien an mehr als 1500 Patienten untersucht worden. In allen Studien wurden die Patienten über einen Zeitraum von sechs Monaten mit Topiramat in verschiedenen Dosierungen behandelt.

Ab einer Dosis von 50 mg/d ergab sich eine signifikante Reduktion der Migränehäufigkeit gegenüber Placebo. Für die meisten Patienten stellte sich die tägliche Gabe von 100 mg als sinnvolle Zieldosis heraus. Bei dieser Dosierung war eine maximale Wirksamkeit in Form einer mindestens 50%igen Reduktion der Migränezfrequenz bei rund der Hälfte Patienten zu verzeichnen bei gleichzeitig tolerablen Nebenwirkungen. Mit einer klinisch relevant gesenkten Migränezfrequenz kann bereits im ersten Monat der Behandlung gerechnet werden.

Häufigste Nebenwirkung waren akrale Kribbel-Parästhesien, die sich aber durch K⁺-reiche Ernährung (Trockenobst, Bananen) oder entsprechende Supplementierung gut beherrschen ließen. Daneben wurden ebenfalls häufiger Müdigkeit, Schwindel, Appetitlosigkeit, Ängstlichkeit sowie Gewichtsverlust verzeichnet. Bei entsprechender Aufklärung der Patienten werden diese Nebenwirkungen aber in der Regel toleriert. Bei Auftreten von Sprachstörungen (typischerweise meist Wortfindungsstörungen) sowie Konzentrationsschwierigkeiten sollte die Dosis reduziert werden

– bei den meisten Betroffenen führen diese Nebenwirkungen aber zu einem Abbruch der Behandlung.

Die Reduktion des Körpergewichts, im Durchschnitt 2 bis 3 %, ist eine Besonderheit von Topiramaten, mit der sich die Substanz von anderen Migräneprophylaktika unterscheidet. Mit diesem Nebeneffekt, der durch eine Reduktion des Hungergefühls zustande kommt, kann man eine nicht unerhebliche Compliance-Steigerung bei übergewichtigen Patienten erzielen.

Blutdruck, Kreislauf und Potenz werden bei der Behandlung mit Topiramaten nicht beeinflusst.

Die Therapie sollte in der ersten Woche mit 25 mg/d Topiramaten begonnen und dann jede Woche in 25-mg-Schritten auf die individuelle Zieldosis zwischen 50 und 100 mg/d aufdosiert werden. Die Verteilung der Tagesdosis auf zwei Einzelgaben während der Aufdosierungsphase verbessert die Verträglichkeit.

Wie bei allen Migräneprophylaktika ist eine Überprüfung der Indikation nach

sechs und zwölf Monaten notwendig. Ein Therapiezyklus wird am besten ausschleichend beendet, beispielsweise in Form einer Dosisreduktion alle drei bis vier Tage um ein Drittel.

Quelle

Prof. Dr. med. Hans Christoph Diener, Essen, Prof. Dr. med. Andreas Straube, München, Dr. med. Jochen Schumacher, Kassel, Einführungs-Pressekonferenz „Topamax® Migräne – Mehr migränefreie Zeit“, veranstaltet von der Firma Janssen-Cilag, München, 25. August 2005.

Dr. Barbara Kreutzkamp, München

Schizophrenie

Therapieziel Remission

Bei einem Teil der schizophrenen Patienten kann eine Remission erreicht werden, das heißt, die Symptome können langfristig so weit reduziert werden, dass die Alltagsfunktion nicht beeinträchtigt ist. Entsprechende Schweregrad- und Zeitkriterien wurden unlängst entwickelt. Ein beträchtlicher Anteil remittierter Patienten zeigte sich in offenen Langzeitstudien mit langwirksamem Risperidon (Risperdal® Consta®).

Wie bei affektiven Erkrankungen hat sich inzwischen auch für die Schizophrenie die Überzeugung entwickelt, dass eine *Remission* grundsätzlich, wenn auch nicht bei allen Patienten, erreichbar ist. Unter Remission wird dabei nicht notwendigerweise eine vollständige Symptombefreiheit verstanden, aber doch eine Reduktion der Symptome auf ein Niveau, dass sie den Patienten in seinen Alltagsfunktionen nicht beeinträchtigen. Eine internationale Arbeitsgruppe hat unter Bezug auf verschiedene Psychopathologie-Skalen *Kriterien* erar-

beitet, die erfüllt sein müssen, um eine Remission zu konstatieren. Die entsprechenden Kriterien der PANSS (Positive and negative syndrome scale) sind in **Tabelle 1** zusammengefasst. Sie dürfen auf einer Skala zwischen 1 = fehlend und 7 = extrem höchstens einen Schweregrad von 3 = leicht aufweisen, und zwar für mindestens 6 Monate.

Diese Remissionskriterien wurden retrospektiv auf zwei offene Langzeitstudien mit der Depotformulierung von Risperidon (Risperdal® Consta®) angewendet, unter anderem auf die *StoRMi-*

Studie (Switch to risperidone microspheres), in der psychopathologisch stabile schizophrene Patienten von ihrer antipsychotischen Medikation direkt auf langwirksames Risperidon umgestellt wurden. Nach Abschluss der ursprünglich 6-monatigen Studie konnten die Patienten bis zu weitere 6 Monate (bzw. bis zur Einführung des Handelspräparats in ihrem Land) teilnehmen. Das nahmen 715 Patienten wahr, von denen 508 (71 %) auch nach 12 Monaten noch teilnahmen. Abbruchgrund war in 60 Fällen die zwischenzeitliche Markteinführung des Präparats, weitere Gründe waren unter anderem Rücknahme der Zustimmung (8,8 %), Nebenwirkungen (2,8 %) oder unzureichendes Ansprechen (2,7 %).

Der mittlere PANSS-Score sank von 74,9±22,7 bei Studienbeginn auf 60,3±20,6 nach 6 Monaten und 57,8±20,9 nach 12 Monaten. Die eingangs als psychopathologisch stabil beurteilten Patienten (Einschlusskriterium!) erfuhren also im Verlauf der Depotbehandlung eine weitere Besserung ihres Zustands.

Die retrospektive Auswertung der 715 Datensätze ergab:

- Die *Schweregradkriterien* für eine Remission, die zu Beginn von 209 Patienten (29 %) erfüllt worden waren, erfüllten am Endpunkt 429 Patienten (60 %) bzw. nach 12 Monaten 64 %.
- Bei 45 % der Patienten galt dies am Endpunkt seit mindestens 6 Monaten.

Tab. 1. Kriterien für eine Remission bei Schizophrenie [nach Andreasen et al., 2005]

Dimension der Psychopathologie	PANSS-Item
Psychotische Symptome	P1. Wahnideen G9. Ungewöhnliche Denkinhalte P3. Halluzinationen
Desorganisation	P2. Formale Denkstörung G5. Manierismen und unnatürliche Körperhaltung
Negativsymptome (psychomotorische Verarmung)	N1. Affektverflachung N4. Sozialer Rückzug N6. Mangel an Spontanität und Sprachflüssigkeit

Eine symptomatische Remission wird konstatiert, wenn jedes einzelne Kriterium höchstens leicht ausgeprägt ist (Schweregradkriterium), und zwar für mindestens 6 Monate (Zeitkriterium)

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

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