

Patienten mit jeglicher Form des MS-Verlaufs, die für eine Gehstrecke von 25 Fuß (rund 7,6 Meter) zwischen 8 und 45 Sekunden benötigten. Die Beeinträchtigung der Gehfähigkeit durfte also in einem weiten Bereich variieren. Ausgeschlossen wurden Patienten mit Krampfneigung in der Vorgeschichte. Zusätzlich wurden potenzielle Studienteilnehmer auf epileptiforme Nervenaktivität hin untersucht und bei Vorliegen einer solchen von der Teilnahme ausgeschlossen.

Primärer Studienendpunkt war das „Ansprechen auf die Behandlung“, gemessen als Verbesserung der Gehgeschwindigkeit unter der Behandlung. Diese wurde anhand wiederholter, standardisierter Messung einer 25 Fuß langen Gehstrecke vor, während und nach der Behandlung bestimmt. Zur Validierung des primären Endpunkts wurde zusätzlich die Sicht der Patienten abgefragt: Dazu wurde ein Zwölf-Punkte-Fragebogen, der MS-Walking-Scale-12 (MSWS-12), verwendet.

Ergebnisse

Auf die Behandlung sprachen in der Fampridin-Gruppe 35% und in der Placebo-Gruppe 8% der Patienten an ($p < 0,0001$). Die durchschnittliche Gehgeschwindigkeit der Responder stieg dabei

- in der Fampridin-Gruppe um 25,2% oder 0,51 Fuß/s (15,5 cm/s),
- in der Placebo-Gruppe um 4,7% oder 0,10 Fuß/s (3 cm/s).

Die Wirkung auf die Gehgeschwindigkeit blieb während der 14-wöchigen Behandlungsphase erhalten; bereits 2 Wochen nach Ende der Behandlung hatte die Gehgeschwindigkeit wieder bis auf den Ausgangswert abgenommen, ein Zeichen für die rein symptomatische Wirkung von Fampridin.

Patienten beider Behandlungsgruppen, die auf die Behandlung ansprachen, stellten auch auf dem Zwölf-Punkte-Fragebogen (MSWS-12) eine Abnahme der Beeinträchtigung ihrer Gehfähigkeit fest. Ausgehend von 70,3 bzw. 70,1 Punkten betrug die durchschnittliche Veränderung des MSWS-12-Scores während der Behandlung

- in der Responder-Gruppe $-6,84$ (95%-Konfidenzintervall [95%-KI] $-9,65$ bis $-4,02$),
 - in der Nonresponder-Gruppe $+0,05$ (95%-KI $-1,48$ bis $1,57$; $p = 0,0002$).
- Bei zwei Patienten der Fampridin-Gruppe kam es zu schweren unerwünschten Wirkungen, die der Studienmedikation zugeschrieben wurden: Ein bereits zuvor wegen Angststörungen behandelter Patient erlitt eine schwere Angstattacke; ein weiterer bekam im Verlauf einer durch eine Lungenentzündung ausgelösten Sepsis einen fokalen Krampfanfall. Eine Zunahme der Krampfneigung bei steigender Fampridin-Dosis war bereits in vorangegangenen Studien beobachtet worden und scheint auch aufgrund der Wirkungsweise von Fampridin plausibel.

Fazit

Eine Stärke dieser Studie ist, dass nicht nur die Verbesserung der Gehfähigkeit gemessen wurde, sondern auch die Patientenperspektive abgefragt wurde. Warum die Behandlung nur bei einem Teil der Patienten wirksam war, ist unklar. Welche MS-Patienten auf die Behandlung ansprechen, lässt sich nach den Ergebnissen dieser Studie nicht vorhersagen, da sich die Patienten, bei denen sich die

Gehfähigkeit verbesserte, in keinem der registrierten Merkmale von den Patienten ohne Verbesserung unterschieden.

Es wird vermutet, dass Fampridin eine enge therapeutische Breite hat. Um das möglicherweise mit der Behandlung einhergehende Epilepsierisiko einschätzen zu können, waren die bisherigen Studien zu klein. In der vorliegenden Studie wurden Patienten im Voraus auf eine erhöhte Krampfneigung hin untersucht und bei Vorliegen einer solchen von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Da die Unklarheit darüber, welche Patienten von dem Mittel profitieren, eine erhebliche Unsicherheit für die Therapie bedeutet, erscheint es notwendig, weitere Studien durchzuführen, bevor Fampridin in Behandlungsregime bei MS integriert werden kann.

Quellen

- Goodman AD, et al. Sustained-release oral fampridine in multiple sclerosis: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2009; 373:732–8.
- Thompson A, Polman C. Improving function: a new treatment era for multiple sclerosis? *Lancet* 2009;373:697–8.

Dr. Birgit Schindler,
Freiburg

Generalisierte Angststörung bei Älteren

Begrenzte Erfolge mit Escitalopram

Älteren Patienten mit einer generalisierten Angsterkrankung kann mit dem selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) Escitalopram geholfen werden. Vor allem die Angstsymptome und die Rollenfunktion bessern sich. Die Patienten sprechen allerdings meist erst nach vier Wochen oder noch später auf die Behandlung an. Häufigste Nebenwirkungen sind Fatigue und Somnolenz. Der Effekt der SSRI-Therapie könnte sich durch eine 20-mg-Dosierung, Augmentationen und zusätzliche nichtpharmakologische Therapieangebote möglicherweise weiter verbessern.

Die Prävalenz der generalisierten Angsterkrankung (GAS) beträgt bei älteren Menschen rund 7%; bei Patienten in ärztlicher Versorgung dürfte die Quote noch höher liegen. GAS-Patienten haben eine schlechte Lebensqualität, suchen häufiger ihren Arzt auf und leiden

öfter unter kognitiven Defiziten. Auch somatische Erkrankungen wie Asthma bronchiale, kardiovaskuläre und onkologische Erkrankungen kommen bei ihnen häufiger vor.

Den Patienten werden häufig Benzodiazepine verordnet. Benzodiazepine sind

gut wirksam, erhöhen aber die Gefahr von Stürzen und Autounfällen und können die Kognition weiter verschlechtern. Eine Alternative stellen die selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) dar, die bei jüngeren GAS-Patienten gute Erfolge zeigen, bisher bei Älteren mit einer GAS allerdings kaum untersucht sind.

Methodik und Ergebnisse

In einer randomisierten kontrollierten Studie erhielten 177 GAS-Patienten über 60 Jahre über 12 Wochen Escitalopram (n=85) oder Placebo (n=92). Die Behandlung begann mit 10 mg/Tag. Bei unzureichender Wirkung konnte die Dosis nach vier Wochen auf 20 mg/Tag erhöht werden; davon machten 77% bzw. 80% der Patienten Gebrauch. Primärer Endpunkt war das Ansprechen, definiert als CGI-I (Clinical Global Impressions-Improvement)-Skalenwert 1 (sehr stark verbessert) oder 2 (stark verbessert).

In der primären Analyse, bei der die Daten von Studienabbrechern zum Zeitpunkt des Drop-outs zensiert wurden, ergab sich eine durchschnittliche kumulative Ansprechrate auf Escitalopram von 69% vs. 51% unter Placebo (p=0,03). In der konservativen Intention-to-treat-Analyse zeigte sich allerdings kein Unterschied mehr in der durchschnittlichen kumulativen Ansprechrate (57% vs. 45%, p=0,11).

Eine stärkere Verbesserung als mit Placebo erzielten die mit Escitalopram behandelten Patienten bei den Parametern Angstsymptome und Rollenfunktion (Clinical Global Impressions-Improvement-Scale: Effektgröße 0,93, p<0,001; Penn State Worry Questionnaire: 0,30, p=0,01; Einschränkung von Aktivitäten: 0,32, p=0,04; rollenspezifische emotionale Verschlechterung und soziale Funktionsfähigkeit: 0,96, p=0,04). Unterschiede in der Ansprechrate zeigten sich erst in den Wochen 5 bis 8.

Häufige Nebenwirkungen von Escitalopram, deren Inzidenzen signifikant über denen von Placebo lagen, waren Fatigue oder Somnolenz (35 Patienten [41,1%]), Schlafstörungen (12 [14,1%]) und Harnwegsbeschwerden (8 [9,4%]). Patienten mit einem hohen Blutdruck oder einer

hohen Herzfrequenz hatten einen größeren Abfall der entsprechenden Werte im Vergleich zu den Patienten unter Placebo. Bei Patienten mit normalem Blutdruck und normaler Herzfrequenz blieben die Werte unter Escitalopram-Therapie aber konstant, Hypotensionen wurden nicht festgestellt.

Zusammenfassung und Diskussion

Ältere Patienten mit einer generalisierbaren Angststörung sprechen auf eine Behandlung mit dem SSRI Escitalopram an, vor allem die Angstsymptomatik und die Rollenfunktion bessern sich im Vergleich zu Placebo. Allerdings hatten die Patienten unter Verum auch eine erhöhte Rate von Nebenwirkungen wie Fatigue oder Somnolenz.

Eine deutlich bessere Wirksamkeit des SSRI im Vergleich zu Placebo war erst nach mehr als vier Wochen Behandlung zu erkennen, nachdem bei vielen Patienten die Dosis auf 20 mg/Tag erhöht

worden war. Eine Tagesdosis von 10 mg Escitalopram ist für die meisten älteren Menschen wohl zu gering. Das Ergebnis deckt sich außerdem mit Beobachtungen, dass bei depressiven älteren Patienten eine komorbide Angststörung das Ansprechen auf eine antidepressive Therapie hinauszögern kann. Weiterhin ist eine SSRI-Monotherapie bei vielen Senioren nicht ausreichend wirksam. Augmentation, Medikamentenswitch oder zusätzliche nichtpharmakologische Interventionen können das Behandlungsergebnis möglicherweise noch verbessern. Aber auch an eine Non-Compliance als Ursache für ein mangelhaftes Ansprechen sollte gedacht werden.

Quelle

Lenze EJ, et al. Escitalopram for older adults with generalized anxiety disorder. A randomized controlled trial. JAMA 2009;301:295–303.

Dr. Barbara Kreutzkamp,
Hamburg

Akutbehandlung der Depression

Quetiapin wirkt in der Monotherapie

Das Antipsychotikum Quetiapin ist in Deutschland auch zur Akutbehandlung manischer und depressiver Episoden im Rahmen einer bipolaren Störung zugelassen. In einer Phase-III-Studie wurden Patienten mit einer Major Depression 6 Wochen doppelblind mit zwei festen Dosen von Quetiapin-Retardtabletten, mit Duloxetin oder Placebo behandelt. Beide Dosen von Quetiapin (150 mg/d und 300 mg/d) waren der Placebo-Behandlung signifikant überlegen und ebenso wirksam wie Duloxetin. Signifikante Unterschiede zu Placebo traten unter Quetiapin bereits nach einer Woche auf.

Neuere (atypische) Antipsychotika zur Behandlung von Episoden einer Major Depression wurden in doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien bisher nur als Augmentation einer Antidepressiva-Therapie untersucht. Dies ist die erste größere Doppelblindstudie, in der Patienten mit einer Major Depression (MD) mit einem Antipsychotikum in Monotherapie behandelt wurden.

Quetiapin beeinflusst mehrere Neurotransmittersysteme. Die Substanz ist unter anderem ein moderater Antagonist von Dopamin-D₂- und Serotonin-

5-HT_{2A}-Rezeptoren. Der Hauptmetabolit Norquetiapin hemmt die Noradrenalin-Wiederaufnahme. Insbesondere die Blockade der 5-HT_{2A}-Rezeptoren und des Noradrenalintransporters könnte zur antidepressiven Wirksamkeit von Quetiapin beitragen.

Studiendesign

Primäres Ziel der vorliegenden doppelblinden 4-armigen Studie war der Vergleich der Wirksamkeit und Verträglichkeit zweier Quetiapin-Dosen (Quetiapin-Retardtabletten; Seroquel®