

Behandlung der multiplen Sklerose

Etablierte Konzepte und neue Optionen

Ralf Linker und Ralf Gold, Bochum

Wir fassen im Folgenden die aktuell etablierten Therapiekonzepte sowie Fortschritte bei der Behandlung der multiplen Sklerose zusammen. Der Schwerpunkt liegt auf Erkenntnissen aus klinischen Studien, aber auch der Grundlagenforschung, die bereits in die tägliche Praxis der MS-Therapie Eingang gefunden haben. Studienergebnisse, aber auch experimentelle Ansätze haben bereits zu einer deutlichen Verbesserung der Immuntherapie im letzten Jahrzehnt geführt. Dies betrifft sowohl die Schubtherapie mit hoch dosierten Glucocorticoiden und der Eskalationsoption der Plasmapherese als auch die Basistherapie der immunmodulatorischen Sekundärprophylaxe mit Interferon-beta-Präparaten und Glatirameracetat. In der Therapieeskalation stehen neben Mitoxantron mit Natalizumab und Rituximab zwei neue und innovative Behandlungsalternativen zur Verfügung. Für die Zukunft sind weiterentwickelte Therapeutika sowie wahrscheinlich auch individualisierte Behandlungsansätze zu erwarten.

Schlüsselwörter: Immuntherapie, Plasmapherese, Natalizumab, Rituximab

Psychopharmakotherapie 2007;14:209–14.

Die multiple Sklerose (MS) ist eine chronisch verlaufende Erkrankung des Zentralnervensystems (ZNS), die vorwiegend junge Erwachsene betrifft und zumindest bei einem Teil der Patienten zu schwerwiegenden Behinderungen führen kann. Entsprechend den 2002 neu vorgestellten und 2005 revidierten Diagnosekriterien (sog. „McDonald-Kriterien“) kann unter Einbezug der kranialen (eMRT) und spinalen Kernspintomographie die Diagnose nun schon nach einem Schub und kernspintomographischer Progression nach einem Monat gestellt werden [23]. Histopathologische Studien belegen, dass die MS eine heterogene Erkrankung ist. Insbesondere im Vordergrund stand hierbei in den letzten Jahren die Untersuchung der axonalen Schädigung, die das morphologische Substrat einer bleibenden Behinderung darstellt. Diesen neuen, histopathologisch differenzierten Konzepten stehen heute noch meist empirisch definierte Behandlungsstrategien gegenüber. Aus den histopathologischen Untersuchungen leitet sich das

Konzept ab, durch frühzeitige und konsequente Immuntherapie neben dem akuten Schaden auch eine langfristige, durch die Immunantwort ausgelöste Gewebedestruktion zu verhindern. Ein solches Therapiekonzept erscheint insbesondere wichtig, da sichere prognostische Marker für so genannte benigne MS-Verläufe bisher fehlen und kognitive Einschränkungen in den gängigen Klassifizierungen der Behinderung (z. B. EDSS) häufig unberücksichtigt bleiben.

Vor allem bei schubförmig-rezidivierenden (RR-MS), aber auch bei sekundär chronisch-progredienten Verläufen der MS (SP-MS) wurde im letzten Jahrzehnt eine Vielzahl Evidenz-basierter Therapiestudien mit immunmodulatorischen und immunsuppressiven Substanzen durchgeführt. Auf dieser Grundlage entstand bereits 1999 ein erstes Konsensuspapier der deutschsprachigen MS-Therapeuten (MS-Therapie-Konsensusgruppe, MSTKG [25]), das bereits dreimalig aktualisiert wurde. Im Rahmen eines umfassenden Behand-

lungskonzepts sollte auch die kürzlich von einer Expertengruppe bewertete symptomatische MS-Therapie berücksichtigt werden [12].

Behandlung schubförmiger Verschlechterungen

Klagt ein Patient über akute, neu aufgetretene Beschwerden, sollte dies zunächst Anlass zu erneuter Anamnese und körperlicher Untersuchung sein. Nach Ausschluss physiologischer Schwankungen werden als *Schub* nur ohne assoziierte Infekte oder Fieber auftretende neurologische Ausfälle bezeichnet, die mindestens 24 Stunden lang anhalten. Vorübergehende Verschlechterungen durch Erhöhung der Körpertemperatur (sog. Uhthoff-Phänomen, z. B. bei Sauna, Sport, heißem Bad) oder wenige

Dr. med. Ralf Linker, Prof. Dr. med. Ralf Gold, Neurologischen Klinik, St. Josef-Hospital, Klinikum der Ruhr-Universität Bochum, Gudrunstraße 56, 44791 Bochum, E-Mail: Ralf.Linker@ruhr-uni-bochum.de

Die Leitlinie im Volltext:

Diagnostik und Therapie der Multiplen Sklerose. In: Kommission „Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie“, Diener HC et al. (Hrsg.). Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 3. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2005:298–316. Online unter <http://www.dgn.org>

Minuten dauernde Paroxysmen zählen nicht als Schub.

Die hoch dosierte Schubtherapie mit *Glucocorticoiden* ist seit über 20 Jahren die etablierte Behandlung einer schubförmigen Verschlechterung bei MS. Hierfür liegen auch relativ gute Evidenz-basierte Untersuchungen der Klasse II vor [Übersicht in 10]. Auf empirischer Basis wird in den meisten Studien Methylprednisolon in einer Dosierung von 3-mal 1 000 mg oder 5-mal 500 mg i. v. für die so genannte „Pulstherapie“ des MS-Schubs verwendet. Eine anschließende orale Glucocorticoid-Gabe über 14 Tage kann je nach Rückbildung der Symptome und individueller Verträglichkeit angeschlossen werden, ohne dass eine hierdurch verbesserte Wirksamkeit definitiv belegt wäre. Eine längerfristige, niedrig dosierte orale Glucocorticoid-Therapie ist nachgewiesenermaßen ohne Nutzen und aufgrund der massiven Nebenwirkungen als obsolet anzusehen.

Falls auch nach zweimaliger Pulstherapie schwere Ausfallssymptome wie ausgeprägte Ganganstörung, Querschnittsmyelitis oder kompletter Visusverlust bestehen bleiben, besteht die Möglichkeit einer zeitnahen Therapieeskalation mittels *Plasmapherese-Serie* wobei zur Indikationsstellung die Rücksprache mit einem erfahrenen MS-Zentrum ratsam ist. Bei Verschlechterung bereits unter der ersten Glucocorticoid-Pulstherapie kann die Plasmapherese auch ohne Wiederholung der Glucocorticoid-Gabe erwogen werden. Routinemäßig sind zunächst insgesamt fünf Plasmapheresen sinnvoll, darüber hinaus lässt sich erfahrungsgemäß zumeist kein weiterer Erfolg erzielen. Der pathogenetische Hintergrund der Intervention beruht da-

rauf, dass bei vielen Patienten humoral vermittelte Läsionen aus histopathologischen Studien gut belegt sind (Antikörper und Komplement-vermitteltes Schädigungsmuster vom Typ II in der Klassifizierung nach Lassmann, Brück und Lucchinetti). Die Sinnhaftigkeit des Therapieansatzes konnte in einer Analyse hirnbiospielter, histologisch klassifizierter Patienten hinsichtlich des Ansprechens auf die Plasmapherese auch praktisch bestätigt werden: Es existiert eine eindeutige Korrelation der Wirksamkeit der Plasmapherese mit dem Vorliegen des histopathologischen Subtyps II [17]. Eine kontrollierte Crossover-Studie mit Klasse-I-Evidenz zeigte eine über 40%ige Erfolgchance der Plasmapherese-Therapie, wobei ein früher Therapiebeginn innerhalb von vier bis sechs Wochen nach den ersten Symptomen des Krankheitsschubs für den Therapieerfolg wesentlich war [18]. In eigenen Untersuchungen bei Patienten mit schwerer Optikusneuritis [27] und in einer Folgearbeit unter Einschluss auch hochgradiger sensomotorischer Ausfälle inklusive Erstmanifestationen der Erkrankung sowie Verschlechterungen im Rahmen einer Neuromyelitis optica [28] führte die Plasmapherese sogar bei etwa 70% der betroffenen Patienten zu einer deutlichen Besserung. Hierbei korrelierte das Ansprechen auf die Plasmapherese ebenfalls mit einem zeitnahen Beginn vier bis sechs Wochen nach Auftreten des Schubs, wobei die Verbesserung meist nach der dritten Plasmapherese zu verzeichnen war. Auch bei überlagernden Schüben im Rahmen einer sekundär-chronisch progredienten MS kann eine Plasmapherese erfolgsversprechend sein. In der Langzeittherapie der MS spielt sie jedoch *keine Rolle*.

Immunmodulatorische Basistherapie der MS

Interferon-Präparate

Zur Anwendung der drei Interferon-beta (IFN-β)-Präparate (Avonex® 6 Mio. I. U. IFN-β1a i. m. einmal pro Woche – Biogen Idec; Rebif® 22 bzw. 44 µg IFN-β1a s. c. dreimal pro Woche – Merck Serono;

Betaferon® 8 Mio. I. U. IFN-β1b jeden zweiten Tag – Bayer Schering Pharma) existieren mittlerweile langjährige Erfahrungen. Unter den pleiotropen Wirkungsmechanismen sind vor allem Effekte an der Blut-Hirn-Schranke und auf Matrix-Metalloproteinasen herauszuheben. Alle drei Präparate sind in der jeweiligen Dosierung und Applikationsform gemäß der Zulassung als wirksam bei RR-MS anzusehen und besitzen keinerlei ernsthafte Langzeit-Nebenwirkungen. Drei große Phase-III-Studien haben eine eindeutig Wirksamkeit der jeweiligen IFN-β-Präparate bei RR-MS gezeigt: es kommt zu einer Schubreduktion von etwa 30% und einer bis zu 80%igen Abnahme neuer Läsionen in der cMRT [s. Übersicht in 24, 25]. Umstritten sind nach wie vor Fragen zur individuell-optimalen Auswahl der drei zugelassenen IFN-β-Präparate. Hierbei spielen insbesondere Fragen zu Surrogatmarkern, zur Dosis-Wirkungs-Beziehung und auch zur Bedeutung neutralisierender Antikörper eine Rolle, die bisher letztgültig nicht geklärt sind. Entsprechend den Empfehlungen der MSTKG sollte die Behandlung zunächst mit einem IFN-β-Präparat erfolgen, das für eine Patientenpopulation mit vergleichbarem Behinderungsgrad untersucht wurde. Bei klinischen und kernspintomographischen Hinweisen für eine Teilwirksamkeit des IFN-β-Präparats kann sich eine Umstellung auf ein höher dosiertes IFN-β-Präparat oder die Dosiserhöhung im Rahmen der Zulassungskriterien als sinnvoll herausstellen. Die hierzu durchgeführten Vergleichsstudien EVIDENCE und INCOMIN [3] haben allerdings methodische Schwächen und sind im Alltag nur bedingt hilfreich. Aufgrund der Auswertung der Schubfrequenz in großen Therapiestudien rechnet man mit einem Zeitraum von sechs bis acht Wochen nach Therapiebeginn, bis ein therapeutischer Effekt erwartet werden kann.

Parallel zu den neuen Diagnosekriterien der MS zur Frühdiagnose unter Zuhilfenahme der Kernspintomographie wurde die Wirkung von IFN-β-Präparaten bei Therapiebeginn nach Auftreten eines ersten demyelinisierenden

Ereignisses im ZNS untersucht, wie beispielsweise nach einer Retrobulbärneuritis (CHAMPS-Studie, [13]), oder im Rahmen der ETOMS [5] und BENEFIT-Studie [16]. Die Auswertung dieser Studien zeigt, dass die Frühtherapie mit IFN- β den zweiten Schub und damit die klinisch sichere MS verzögern kann und dieser Vorteil einer frühen Behandlung in großen Patientenkollektiven über Jahre persistiert (CHAMPIONS, [19] und BENEFIT-Extension-Studie). In den kürzlich vorgestellten Drei-Jahres-Daten der BENEFIT-Studie konnte für IFN- β 1b auch erstmals in einer Studie eine Wirksamkeit auf die Behinderung anhand des EDSS-Scores gezeigt werden. Mittlerweile haben die Präparate Avonex[®] und Betaferon[®] bereits die Zulassung zur Frühtherapie der MS erhalten. Dies ist insofern zu relativieren, als nach der überarbeiteten Version der McDonald-Kriterien für die Diagnosestellung einer MS diese theoretisch schon innerhalb von einem Monat nach Symptombeginn erfolgen kann und damit der Einsatz aller zugelassenen Therapien möglich ist [23].

Mehrere kontrollierte Studien mit IFN- β bei SP-MS haben eine signifikante Wirksamkeit in frühen Phasen des Übergangs von der schubförmigen in die chronische Verlaufsform gezeigt. Sowohl die Präparate Betaferon[®] als auch Rebif 44[®] (bei zusätzlichen Schüben) sind dafür formell zugelassen. Häufig ist allerdings der klinische Nutzen nicht zufriedenstellend und eine Therapieeskalation erforderlich (s. u.). Bei primär progredienter MS (PP-MS) konnte bisher kein überzeugender, klinisch relevanter Wirksamkeitsbeweis erbracht werden.

Zur Kombinationstherapie von IFN- β mit CSE-Hemmern („Statinen“) liegen mittlerweile negative Daten einer klinischen Studie vor, die sich in Zellkulturarbeiten durch gegenläufige Effekte von CSE-Hemmern im IFN- β -Signaltransduktionsweg erklären ließen.

Glatirameracetat

Bei Glatirameracetat (GLAT, Copaxone[®], Fa. Teva Pharma/Sanofi-Aventis) handelt es sich ein synthetisches Te-

trapeptid aus den vier Aminosäuren L-Glutaminsäure, L-Lysin, L-Alanin und L-Tyrosin in zufälliger Mischungsreihenfolge und Kettenlänge. In den letzten Jahren konnten in Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus vor allem eine veränderte (anti-inflammatorische, sog. „Th2“) Polarisierung Antigen-präsentierender Zellen herausgearbeitet werden [Übersicht in 4]. Daneben sezernieren GLAT-spezifische T-Zellen vermehrt „brain derived neurotrophic factor“ (BDNF), ein Neurotrophin, das potenzielle Relevanz für das Überleben von Gliazellen und Axonen in der entzündlichen Läsion haben könnte [34]. In der zulassungsrelevanten Phase-III-Studie zeigten täglich 20 mg Glatirameracetat s. c. ähnlich wie IFN- β eine etwa 30%ige Schubreduktion sowie eine etwa 35%ige Reduktion neuer Entzündungsherde in der cMRT [14].

Im Jahre 2001 erfolgte auf der Basis der oben angeführten Studien in Deutschland die Zulassung von Glatirameracetat für die RR-MS in einer Dosierung von 20 mg täglich. Die positive Wirkung von Glatirameracetat auf die Kontrastmittelaufnahme im Kernspintogramm (MRT) tritt anscheinend erst mit einer Latenz von bis zu sechs Monaten auf, wohingegen einige der mittlerweile verfügbaren klinisch-immunologischen Daten für einen früheren Wirkungseintritt sprechen. Die Glatirameracetat-Therapie hat keine relevanten systemischen Nebenwirkungen und nur geringe lokale Reizerscheinungen. Obwohl nicht explizit verlangt, empfiehlt sich wie bei allen Dauertherapien die gelegentliche Durchführung von Blutbildanalysen und klinisch-chemischen Kontrolluntersuchungen. In laufenden Studien wird die Wirksamkeit noch höherer Dosierungen von GLAT, nämlich 20 vs. 40 mg pro Tag, überprüft. Bei PP-MS sowie oraler Applikation von GLAT konnten bisher leider keine signifikanten Therapieerfolge erzielt werden.

Zusammengefasst lassen sich nach unserer Erfahrung vor allem bei Patienten in der frühen Erkrankungsphase einer RR-MS mit Glatirameracetat sehr gute Langzeiterfolge erzielen, wobei sich tierexperimentell Hinweise für synergis-

tische Effekte in Kombinationstherapie mit niedrig dosierten CSE-Hemmern (Atorvastatin, Simvastatin) ergaben [31].

Azathioprin und intravenöse Immunglobuline: Basistherapie der zweiten Wahl

Die MS-Therapiestudien aus den 80er Jahren mit *Azathioprin* [33] erreichen nicht die Qualität moderner Studien. Dennoch besitzt Azathioprin eine Zulassung für die RR-MS, auch begünstigt durch Kostenaspekte und orale Verfügbarkeit. Allerdings muss das erhöhte Risiko für Sekundärlymphome berücksichtigt werden. Mehrere kleinere Studien belegen mittlerweile, dass eine Kombinationstherapie mit IFN- β und Azathioprin zwar sicher, aber klinisch nicht effektiver als eine IFN- β -Monotherapie ist.

In einem gerade erschienenen Konsensuspapier wurde der Stellenwert von *Immunglobulinen* (IVIg) Evidenz-basiert beurteilt [8]. Aufgrund kleinerer Studien bei RR-MS mit Mängeln im Studiendesign sind IVIg trotz positiver Studienergebnisse derzeit nicht Mittel der 1. Wahl, aber eine Alternative, wenn andere Therapien nicht toleriert werden. Eine monatliche Einmalgabe von 0,2 g/kg Körpergewicht erscheint hierfür ausreichend. Theoretisch sinnvoll wäre auch der peripartale Einsatz von IVIg bei stillenden Müttern. Für den Einsatz bei SP-MS, PP-MS oder zur Behandlung fixierter Defizite existiert keine wissenschaftliche Grundlage.

Eskalierende Immuntherapie

Natalizumab (anti-VLA4)

Bei Natalizumab (Tysabri[®], BiogenIdec) handelt es sich um einen Antikörper gegen das Very-Late-Antigen-4 (VLA), ein aus einer Alpha-4- und Beta-1-Kette zusammengesetztes Integrinmolekül. VLA-4 spielt als Adhäsionsmolekül auf Immunzellen und hier insbesondere Lymphozyten und Monozyten eine Rolle für die Transmigration über die Blut-Hirn-Schranke. Nachdem eine Placebo-kontrollierte Phase-IIb-Studie über den Behandlungszeitraum von

sechs Monaten positive Effekte auf die Entzündungsaktivität in der Kernspintomographie und die klinische Schubrate bei guter Verträglichkeit gezeigt hatte [21], wurden in der Folge zwei Phase-III-Studien bei RR-MS durchgeführt. In einer Studie wurde die monatliche Gabe von 300 mg Natalizumab mit Placebo verglichen. Bezogen auf den primären Endpunkt ergab sich eine Schubreduktion um 68%, und das relative Risiko einer anhaltenden Behinderungsprogression während der Studiendauer war in der Verum-Gruppe um über 40% reduziert (von 29% in der Placebo-Gruppe auf 17% bei den Verum-behandelten Patienten). Diese Ergebnisse spiegelten sich auch kernspintomographisch mit einer rund 90%igen Reduktion Gadolinium-aufnehmender Läsionen wider [22]. Die zweite Studie schloss Patienten ein, die unter Therapie mit Avonex® (IFN-β 1a) im Jahr vor Studienbeginn weiterhin mindestens einen Schub erlitten hatten. Alle Patienten erhielten Avonex® weiter sowie als zusätzliche Therapie entweder monatliche Infusionen mit 300 mg Natalizumab oder Placebo. Der zusätzliche therapeutische Effekt von Natalizumab war vorhanden, aber im Vergleich zur Monotherapie-Studie deutlich geringer ausgeprägt [26].

Auf der Basis bereits positiver Daten einer Interimsanalyse nach einem Jahr wurde Natalizumab im November 2004 in den USA zugelassen. Drei Monate später wurde über drei Fälle von progressiver multifokaler Leukenzephalopathie (PML) bei Natalizumab-Studienpatienten berichtet [1]. Die PML wird durch das zur Papova-Familie gehörende JC-Virus vermittelt und überwiegend bei immunsupprimierten Patienten beobachtet, beispielsweise im Rahmen einer HIV-Infektion. Bemerkenswerterweise wurden beide betroffenen MS-Studienpatienten im Rahmen der Kombinationsstudie gleichzeitig mit Avonex® behandelt, der M.-Crohn-Patient erhielt vorausgehende und vermutlich nachwirkende Immuntherapien mit Azathioprin und TNF-α-Blockade. Somit kann bei allen drei PML-Fällen eine deutliche Veränderung der Immunkompetenz vermutet werden. Dennoch wur-

de eine zufriedenstellende Erklärung für das Auftreten einer PML unter Therapie mit Natalizumab bisher nicht gefunden. Möglicherweise vermittelt die Bindung von Natalizumab an Alpha-4-Integrine die Mobilisation JC-virus-tragender Zellen aus dem Knochenmark. Ebenso denkbar wäre auch eine Hemmung der Immunüberwachung im zentralen Nervensystem. Nach Bekanntwerden der PML-Fälle zog der Hersteller freiwillig die Zulassung für das Präparat vorübergehend zurück, bis die Pharmakovigilanz-Daten vorlagen, die in einer sehr detaillierten Nachuntersuchung von über 3 000 Natalizumab-Patienten auch mittels MRT und Liquoranalyse keine weiteren Infektionsfälle erbrachten [32]. Nach umfassender Prüfung erhielt Natalizumab im Juni 2006 die Zulassung in USA und der EU für die Monotherapie. Zielpopulation sind Patienten mit RR-MS, die unter vorhergehender IFN-β-Therapie weitere Schübe entwickeln, sowie solche, die bereits unbehandelt eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen. Tysabri® wird alle vier Wochen als Kurzinfusion über eine Stunde verabreicht, wobei anti-allergische Vorsichtsmaßnahmen getroffen und die Patienten für eine weitere Stunde nachbeobachtet werden müssen. Da in den Studien 6% der Patienten neutralisierende Antikörper gegen Natalizumab entwickelt haben, wird empfohlen den Antikörper-Status nach drei Infusionen zu testen. Für Deutschland wird die Testung in der Neurologischen Klinik des St. Josef-Hospitals Bochum, Ruhr-Universität Bochum durchgeführt.

In Hinblick auf das PML-Risiko (1:1000 unter Kombinationstherapie) sowie eventuell mögliche andere opportunistische Infektionen wurden aufwendige Pharmakovigilanzprogramme gestartet. Diese beinhalten Anweisungen für Patienten sowie behandelnde Ärzte. Bei zuvor immunsupprimierten Patienten sollte vor Behandlungsbeginn mit Natalizumab eine ausreichende Immunkompetenz inklusive normalem Differenzialblutbild sichergestellt sein. Entsprechende Empfehlungen für behandelnde Ärzte wurden kürzlich von einer Arbeitsgruppe zusammengefasst

[7]. Beim Auftreten neuer neurologischer Symptome unter Therapie mit Natalizumab soll die Behandlung ausgesetzt und eine cMRT durchgeführt werden. Falls sich eine PML nicht ausschließen lässt, ist eine Liquoranalyse notwendig. Bleiben die Untersuchungen unauffällig, kann die Behandlung mit Natalizumab fortgeführt werden. Ein entsprechender Algorithmus zur Unterstützung der Ärzte wurde jüngst publiziert [15].

Mitoxantron

Mitoxantron wurde 1987 in die MS-Therapie eingeführt und erwies sich auch bei schwer verlaufender MS als hochwirksam sowie dem Cyclophosphamid überlegen [9]. Verschiedene Studien deuten darauf hin, dass der zytotoxische Effekt von Mitoxantron über die Induktion von Apoptose, insbesondere von B-Zellen und auch NK-Zellen vermittelt wird. Aufgrund der Ergebnisse der MIMS-I-Studie [11] wurde Mitoxantron im Dezember 2002 unter dem Produktnamen Ralenova® für die Therapie rasch progredienter MS-Verläufe zugelassen. Im klinischen Alltag wird Mitoxantron in einer Dosis von 12 mg/m² entweder bei RR-MS-Patienten mit hoher Schubfrequenz (typischerweise 3–4 pro Jahr unter Basistherapie, teils zunehmendes Residuum) oder bei der SP-MS mit deutlicher Einschränkung der Gehstrecke eingesetzt. Therapielimitierend ist die Kardiotoxizität, wobei in der Neurologie eine kumulative Lebenszeitdosis von 140 mg/m² Körperoberfläche als Grenzdosis angesehen wird [29]. Darüber hinaus sollten die Patienten über die sehr niedrigen Risiken eines Sekundärlymphoms [6] sowie über die Gefahr einer Infertilität und damit verbunden bei Männern auch die Möglichkeit einer Samenspende aufgeklärt werden. Aktuell im Fokus des Interesses sind insbesondere Strategien zur so genannten Deeskalation, das heißt möglichen Anschlusstherapien nach Abschluss der Mitoxantron-Therapie. Ein attraktives Konzept mit ersten guten klinischen Erfahrungen beinhaltet eine zeitlich limitierte Therapie mit Mitoxantron für ein Jahr und anschlie-

ßender Fortführung der Behandlung mit Glatirameracetat.

Rituximab (anti-CD20)

Bei Rituximab (MabThera®, Roche Pharma AG) handelt es sich um einen monoklonalen Antikörper gegen das Oberflächenantigen CD20, das sich beim Menschen auf der Oberfläche von reifen B-Lymphozyten und Prä-B-Zellen, aber nicht auf den bereits im Gewebe befindlichen, selber Antikörper-produzierenden Plasmazellen findet. Die Therapie mit Rituximab führt zu einer Depletion der CD20-exprimierenden B-Lymphozyten, vermutlich über antikörpervermittelte Zytotoxizität oder Komplement-vermittelte Lyse. Neben Fallberichten zur Wirksamkeit bei Gammopathie-assoziiertes Polyneuropathie sowie bei multifokaler motorischer Neuropathie existierten auch erste Daten zur Anwendung bei chronisch autoimmun-entzündlichen ZNS-Erkrankungen, bei denen neuropathologische Studien auf die besondere Bedeutung humoraler, Antikörper- und Komplement-vermittelter Schädigungsmechanismen hinweisen (Typ II in der Klassifizierung nach Lassmann, Brück und Lucchinetti). Als Sonderfall dieses Spektrums wurde die Neuromyelitis optica charakterisiert, bei der sich Antikörper gegen das auf Perizyten exprimierte Kanalprotein Aquaporin-4 finden [20]. In einer unkontrollierten Fallserie von acht Patienten mit Neuromyelitis optica und deutlicher Behinderung führte die Therapie mit vier Infusionen Rituximab von 375 mg/m² Körperoberfläche zu Schubfreiheit und Verbesserung der Gehfähigkeit [2]. Ein Fallbericht eines MS-Patienten mit persistierender Erkrankungsaktivität unter Therapie mit Mitoxantron beschreibt die klinische Stabilisierung nach Therapiewechsel auf Rituximab [30]. Zusammenfassend kann die Anwendung von Rituximab eine Erfolg versprechende neue Behandlungsoption in der Eskalationstherapie der MS darstellen. Momentan ist der Einsatz von Rituximab bei MS eine so genannte Off-Label-Situation und sollte nur an spezialisierten Zentren eingesetzt werden. Darüber hinaus ist anzumerken,

dass Daten zum Langzeiterfolg bisher fehlen und klinische Surrogatparameter zur Selektion geeigneter Patienten mit dem oben genannten Typ-II-Schädigungsmuster bisher noch nicht etabliert sind. In der Bildgebung zeigen diese Patienten allerdings häufig eine ringförmige Kontrastmittelaufnahme in der cMRT. Kürzlich vorgestellte erste Ergebnisse einer Phase-II-Studie mit Rituximab bei RR-MS zeigen eine rasche Wirkung mit etwa 50%iger Schubreduktion. Weitere kontrollierte Therapiestudien mit Rituximab bei RR-MS sowie bei PP-MS stehen aus.

Therapy of multiple sclerosis – established concepts and recent advances

In this article, we summarize established concepts and recent advances in the treatment of multiple sclerosis (MS). The main focus of this review is on clinical studies in MS patients but also on experimental approaches relevant for present-day therapies. Recent results in MS research have already led to a significant improvement in the treatment of relapses as well as of long-term immunotherapies. These advances include relapse therapy with glucocorticosteroids and plasma exchange, but also interferons and glatiramer acetate as prophylactic treatment options. Besides mitoxantrone, natalizumab and rituximab are new and innovative approaches for therapy escalation. In the near future, therapeutic concepts may include further advanced and individualized MS therapies. *Keywords:* Immunotherapy, plasmapheresis, natalizumab, rituximab

Literatur

- Alvarez-Cermeno JC, Masjuan J, Villar LM. Progressive multifocal leukoencephalopathy, natalizumab, and multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2005;353:1744–6.
- Cree BA, Lamb S, Morgan K, Chen A, et al. An open label study of the effects of rituximab in neuromyelitis optica. *Neurology* 2005;64:1270–2.
- Durelli L, Verdun E, Barbero P, Bergui M, et al. Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis: results of a 2-year prospective randomised multicentre study (INCOMIN). *Lancet* 2002;359:1453–60.
- Farina C, Weber MS, Meinl E, Wekerle H, et al. Glatiramer acetate in multiple sclerosis: update on potential mechanisms of action. *Lancet Neurol* 2005;4:567–75.
- Filippi M, Rovaris M, Inglese M, Barkhof F, et al. Interferon beta-1a for brain tissue loss in patients at presentation with syndromes suggestive of multiple sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:1489–96.
- Ghalie RG, Mauch E, Edan G, Hartung HP, et al. A study of therapy-related acute leukaemia after mitoxantrone therapy for multiple sclerosis. *Mult Scler* 2002;8:441–5.

- Gold R, Jawad A, Miller DH, Henderson DC, et al. Expert opinion: Guidelines for the use of natalizumab in multiple sclerosis patients previously treated with immunomodulating therapies. *J Neuroimmunol* 2007: E-pub.
- Gold R, Stangel M, Dalakas MC. Drug insight: the use of intravenous immunoglobulin in neurology – therapeutic considerations and practical issues. *Nat Clin Pract Neurol* 2007;3:36–44.
- Gonsette RE. Mitoxantrone immunotherapy in multiple sclerosis. *Mult Scler* 1996;1:329–32.
- Grauer O, Offenhausser M, Schmidt J, Toyka KV, et al. Glukokortikosteroidtherapie bei Optikusneuritis und multipler Sklerose. Evidenz aus klinischen Studien und praktische Empfehlungen. *Nervenarzt* 2001;72:577–89.
- Hartung HP, Gonsette R, König N, Kwieciniski H, et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet* 2002;360:2018–25.
- Henze T, Rieckmann P, Toyka KV. Symptomatic treatment of multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG) of the German Multiple Sclerosis Society. *Eur Neurol* 2006;56:78–105.
- Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, Kinkel RP, et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:898–904.
- Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, et al. Extended use of glatiramer acetate (Copaxone) is well tolerated and maintains its clinical effect on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability. Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1998;50:701–8.
- Kappos L, Bates D, Hartung HP, Havrdova E, et al. Natalizumab treatment for multiple sclerosis: recommendations for patient selection and monitoring. *Lancet Neurol* 2007;6:431–41.
- Kappos L, Polman CH, Freedman MS, Edan G, et al. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* 2006;67:1242–9.
- Keegan M, König F, McClelland R, Bruck W, et al. Relation between humoral pathological changes in multiple sclerosis and response to therapeutic plasma exchange. *Lancet* 2005;366:579–82.
- Keegan M, Pineda AA, McClelland RL, Darby CH, et al. Plasma exchange for severe attacks of CNS demyelination: predictors of response. *Neurology* 2002;58:143–6.
- Kinkel RP, Kollman C, O'Connor P, Murray TJ, et al. IM interferon beta-1a delays definite multiple sclerosis 5 years after a first demyelinating event. *Neurology* 2006;66:678–84.
- Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, Verkman AS, et al. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med* 2005;202:473–7.
- Miller DH, Khan OA, Sheremata WA, Blumhardt LD, et al. A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2003;348:15–23.

22. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006;354:899–910.
23. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol* 2005;58:840–6.
24. Rieckmann P, Toyka KV, Bassetti C, Beer K, et al. Escalating immunotherapy of multiple sclerosis – new aspects and practical application. *J Neurol* 2004;251:1329–39.
25. Rieckmann P, Toyka KV. Escalating immunotherapy of multiple sclerosis. *Austrian-German-Swiss Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group [MSTCG]. Eur Neurol* 1999;42:121–7.
26. Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, Confavreux C, et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006;354:911–23.
27. Ruprecht K, Klinker E, Dintelmann T, Rieckmann P, et al. Plasma exchange for severe optic neuritis: treatment of 10 patients. *Neurology* 2004;63:1081–3.
28. Schilling S, Linker RA, König FB, Koziol M, et al. Plasmaaustausch bei steroidresistenten Multiple-Sklerose-Schüben. *Klinische Erfahrungen an 16 Patienten. Nervenarzt* 2005; on-line publiziert. DOI: 10.1007/s00115-005-2019-1
29. Strotmann JM, Spindler M, Weilbach FX, Gold R, et al. Myocardial function in patients with multiple sclerosis treated with low-dose mitoxantrone. *Am J Cardiol* 2002;89:1222–5.
30. Stuve O, Cepok S, Elias B, Saleh A, et al. Clinical stabilization and effective B-lymphocyte depletion in the cerebrospinal fluid and peripheral blood of a patient with fulminant relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2005;62:1620–3.
31. Stuve O, Youssef S, Weber MS, Nessler S, et al. Immunomodulatory synergy by combination of atorvastatin and glatiramer acetate in treatment of CNS autoimmunity. *J Clin Invest* 2006;116:1037–44.
32. Yousry TA, Major EO, Ryschkevitich C, Fahle G, et al. Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2006;354:924–33.
33. Yudkin PL, Ellison GW, Ghezzi A, Goodkin DE, et al. Overview of azathioprine treatment in multiple sclerosis. *Lancet* 1991;338:1051–5.
34. Ziemssen T, Kumpfel T, Klinkert WE, Neuhäus O, et al. Glatiramer acetate-specific T-helper 1- and 2-type cell lines produce BDNF: implications for multiple sclerosis therapy. *Brain-derived neurotrophic factor. Brain* 2002;125:2381–91.

Termine

Kongresse · Symposien · Workshops

3. bis 6. Oktober 2007

München

25. Symposium der Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie

Information:

E-Mail: agnp2007@agnp.de

<http://www.agnp.de>

13. bis 17. Oktober 2007

Wien (Österreich)

20th ECNP Congress

Information:

<http://www.ecnp.nl>

21. bis 24. November 2007

Berlin

DGPPN-Kongress 2007

Information:

E-Mail: dgppn07@cpo-hanser.de

<http://www.dgppn.de>

5. bis 7. Dezember 2007

Budapest (Ungarn)

7th International Forum on Mood and Anxiety Disorders

Information:

E-Mail: ifmad@publiccreations.com

<http://www.aim-internationalgroup.com/2007/ifmad>

9. bis 13. Dezember 2007

Amsterdam (Niederlande)

17th International Congress on Parkinson's Disease and Related Disorders

Information:

<http://www.parkinson2007.de>

13. bis 15. Dezember 2007

Strasbourg (Frankreich)

Second Meeting of West European Societies of Biological Psychiatry

Information:

E-Mail: congresses@medicongress.com

31. Januar bis 2. Februar 2008

Wiesbaden

ANIM 2008 – 25. Arbeitstagung für Neurologische Intensiv- und Notfallmedizin

Information:

E-Mail: info@akmcongress.com

<http://www.akmcongress.com/anim2008>

6. bis 9. März 2008

Nizza (Frankreich)

ECNP Workshop on Neuropsychopharmacology for Young Scientists in Europe

Information: <http://www.ecnp.eu>

3. bis 8. Mai 2008

Washington, D.C. (USA)

161st APA Annual Meeting

Information:

<http://www.psych.org>

13. bis 17. Juli 2008

München

XXVI. CINP Congress

50th anniversary of the CINP

Information:

E-Mail: CINP@glasconf.demon.co.uk

<http://www.cinp2008.com>

30. August bis 3. September 2008

Barcelona (Spanien)

21st ECNP Congress

Information:

E-Mail: barcelona2008@ecnp.eu

<http://www.ecnp.eu>

20. bis 25. September 2008

Prag (Tschechien)

XIV. World Congress of Psychiatry

Information:

<http://www.wpa-prague2008.cz>

Diese und weitere Veranstaltungstermine

finden Sie auf unserer Website:

<http://www.ppt-online.de>

Katatones neuroleptisches Syndrom unter Aripiprazol und Paroxetin

Bettina Holtschmidt-Täschner und Susanne Stübner, München

Wir berichten über eine 67-jährige Patientin, die im Anschluss an eine zahnärztliche Behandlung zum ersten Mal psychiatrisch an einer depressiven Symptomatik mit wahnhafter Einengung auf den Zahnstatus erkrankt war. Unter der Behandlung mit verschiedenen Antipsychotika, darunter auch Atypika, hatte sie jeweils extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen gezeigt.

Unter Aripiprazol (5 mg/d) in Kombinationsbehandlung mit unter anderem Paroxetin (10 mg/d) kam es schließlich zur Entwicklung eines katatonen neuroleptischen Syndroms mit schwerem Parkinsonoid, Stupor und Mutismus.

Der Fall wurde im Rahmen des Projekts AMSP (Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie) erfasst.

Schlüsselwörter: Aripiprazol, Paroxetin, extrapyramidal-motorische Symptome, katatones neuroleptisches Syndrom, pharmakodynamische Interaktion, pharmakokinetische Interaktion, unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW), Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie (AMSP)

Psychopharmakotherapie 2007;14:215–7.

Ein *kataleptisches Syndrom* als unerwünschte Arzneimittelwirkung unter Antipsychotika wurde zuerst von Berry und Kollegen [1] beschrieben und im Folgenden als „katatonen neuroleptisches Syndrom“ (catatonic neuroleptic syndrome) bezeichnet. Die Symptomatik gleicht der einer katatonen Schizophrenie und kann deshalb mit einer Verschlechterung dieser Grunderkrankung verwechselt werden [11]. Das Syndrom ist charakterisiert durch ein sehr schweres extrapyramidal-motorisches Störungsbild, begleitet von Verhaltensauffälligkeiten. Übersichtsarbeiten finden sich zum Beispiel bei Caroff [5] und Gärtner [10]. Es handelt sich im Einzelnen um folgende Symptome:

1. Akinesie, Rigor und Haltungstereotypen und
2. Negativismus, Mutismus, regressives Verhalten mit Inkontinenz.

Vom katatonen neuroleptischen Syndrom ist das maligne neuroleptische Syndrom zu unterscheiden, welches zusätzlich schwere vegetative Symptome und Störungen der hypothalamischen Regulation beinhaltet (Tachykardie, Fieber, Exsikkose und Koma).

Aripiprazol ist ein Antipsychotikum der neuen Generation [Übersicht z. B. bei 15] und wirkt als partieller Agonist an den Dopamin-D₂-Rezeptoren [3, 13], das heißt, abhängig von der vorherrschenden Dopaminverfügbarkeit wirkt es Dopamin-agonistisch oder -antagonistisch. Basierend auf dieser in vorklinischen Studien belegten D₂-antagonistischen Wirkung unter hyperdominergen Bedingungen und agonistischen Potenz unter hypodopaminergen Konditionen wurde eine Stabilisierung des Dopaminsystems und eine besonders gute Verträglichkeit postuliert [4, 16, 17].

Falldarstellung

Die psychiatrische Anamnese der Patientin hatte zwei Jahre vor dem hier beschriebenen Ereignis nach einer Zahnextraktion begonnen, nach der sie anhaltend und zunehmend über Missempfindungen klagte. Zahnmedizinische Kontrollen hatten keinen die Beschwerden erklärenden und behandelbaren Befund ergeben. Die zunehmende Einengung auf die Zahnbeschwerden war mit einem anwachsenden depressiven

und suizidalen Bild einhergegangen, so dass eine erste psychiatrische Klinikweisung erfolgt war. Als Arbeitsdiagnose war zunächst von einer schweren depressiven Episode mit psychotischen Symptomen ausgegangen worden, differenzialdiagnostisch von einer wahnhaften Störung.

Es waren Therapieversuche mit verschiedenen Antipsychotika, auch in Kombinationen unternommen worden; letztlich ohne anhaltenden Erfolg. Unter anderem waren Amisulprid, Quetiapin, Risperidon, Flupentixol und Haloperidol zum Einsatz gekommen. Alle angewandten Antipsychotika hatten bei der Patientin zur Ausbildung schwerer extrapyramidal-motorischer Symptome geführt, wie Parkinsonoiden und einmal einem Pisa-Syndrom (ungewöhnliche

Priv.-Doz. Dr. Susanne Stübner, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwig-Maximilians-Universität München, Nussbaumstraße 7, 80336 München, E-Mail: Susanne.Stuebner@med.uni-muenchen.de
Bettina Holtschmidt-Täschner, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwig-Maximilians-Universität München, Nussbaumstraße 7, 80336 München

Haltung mit tonischer Seitwärtsbeugung und leichter Rotation des Rumpfes in der Sagittalebene; Erstbeschreibung bei Ekblom 1972 als unerwünschte Arzneimittelwirkung unter Antipsychotika.

Schließlich hatte sich unter der parallel erfolgten antidepressiven Behandlung nach einer Umstellung von Mirtazapin auf Paroxetin eine deutliche Besserung der Symptomatik, einschließlich der Störung der körperlichen Befindlichkeit eingestellt.

Nachdem die Patientin ohne extrapyramidal-motorische Symptomatik und in psychopathologisch gebessertem, aber nicht vollständig remittiertem Zustand mit einer antidepressiven Kombinationsbehandlung von Paroxetin und Venlafaxin hatte entlassen werden können, war die Medikation ambulant zunächst auf eine Monotherapie mit Paroxetin und dann auf Quetiapin umgestellt worden (Dosierungen und Gründe für die Umstellung waren nicht mehr rekonstruierbar). Nachdem die Patientin hierunter wiederum ein ausgeprägtes Parkinsonoid entwickelt hatte, wurde eine erneute stationär-psychiatrische Aufnahme zur Neueinstellung der Medikation veranlasst.

Bei der Aufnahme standen wiederum massive körperliche Beschwerden, formale Denkstörungen und Affektstörungen im Vordergrund, es imponierten außerdem eine deutliche Dysarthrie sowie ein ausgeprägtes Parkinsonoid mit Rigor, kleinschrittigem Gang und Hypomimie.

Allgemein körperliche und speziell neurologische Untersuchungen ergaben bis auf diese Symptome sowie eine leichte Reduktion des Allgemeinzustands keine pathologischen Befunde, ebenso wie die apparativen Zusatzuntersuchungen, einschließlich klinisch-chemischer Laborparameter, EEG und EKG. Auch erneute konsiliarische Stellungnahmen in Zahnklinik und Schmerzambulanz ergaben keine Hinweise auf organische Korrelate der Beschwerden.

Aufgrund von Hypercholesterolemie, Hypothyreose nach Strumektomie, Hypertonie und Hypokaliämie unter anti-diuretischer Behandlung waren auswärts hausärztlich Behandlungen mit

20 mg Simvastatin (Zocor[®]), 75 µg Levothyroxin-Natrium (L-Thyroxin[®]), 25 mg Hydrochlorothiazid (HCT[®]), Kalium (Kalinor Brause[®] Tablette) und zur Prophylaxe bei vaskulärem Risikoprofil 100 mg Acetylsalicylsäure (ASS[®]) angesetzt worden; diese Medikation wurde während der stationär-psychiatrischen Behandlung unverändert weitergeführt.

Stationär wurde die Vormedikation von 400 mg/d Quetiapin (Seroquel[®]) wegen der extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen reduziert und zwei Tage nach der Aufnahme ganz abgesetzt; mit Überlappung von zwei Tagen wurde auf Aripiprazol (Abilify[®]) umgestellt (5 mg/d), zusätzlich wurden 4 mg/d Biperiden (Akineton[®] retard) gegeben. Ferner wurde wegen des früheren guten Ansprechens erneut mit Paroxetin (Seroxat[®] 10 mg/d) begonnen. Um die stark gequälte Patientin akut zu entlasten, wurde Diazepam (Diazepam-ratiopharm[®]; 15 mg/d über den Tag verteilt) angesetzt.

Unter dieser Medikation ergab sich jedoch nicht wie angestrebt eine Besserung des Parkinsonoids, sondern eine zunehmende Einschränkung durch Gangunsicherheit und Rigor; letzterer war so ausgeprägt, dass es der Patientin teilweise kaum gelang, sich im Bett aufzusetzen.

In der zweiten Behandlungswoche kam es zu einer weiteren Verschlechterung des Zustands mit Amimie, Submutismus, Rigor der oberen und unteren Extremitäten und massiver Bewegungsverlangsamung. Trotz Gabe von 1 mg Biperiden (Akineton[®]) i. v. entwickelte sich schließlich ein völlig mutistisches und stuporöses Bild. Die Patientin lag regungslos im Bett und war nicht mehr kontaktfähig.

Bei Verdacht auf schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurde die Medikation bis auf Diazepam komplett abgesetzt, worunter sich der Zustand rasch wieder besserte. Nach sechs Tagen wurde mit der internistischen Medikation und 15 mg/d Paroxetin wieder begonnen. Nach weiteren acht Tagen wurde auch erneut Biperiden bis 4 mg/d hinzugegeben.

Unter Aufdosierung von Paroxetin bis 45 mg/d kam es zu einer allmählichen affektiven Aufhellung und einer Zunahme der Schwingungs- und Rapportfähigkeit. Wegen des anhaltenden Wahnerlebens wurde im Verlauf der Behandlung eine Elektrokrampftherapie-Serie durchgeführt, die jedoch ohne dauernden Erfolg blieb. Unter Beibehaltung von Paroxetin wurde schließlich eine Lithium-Augmentation durchgeführt, worunter eine Stabilisierung auf niedrigem Niveau erreicht und die Patientin nach 23 Wochen stationärer Behandlung in die ambulante Weiterversorgung entlassen werden konnte.

In den darauffolgenden beiden Jahren kam es bei der Patientin noch zu zwei weiteren stationären Aufnahmen, jeweils wieder mit Einengung auf die Zahnproblematik und Missempfindungen, depressiver Symptomatik sowie zunehmenden kognitiven Defiziten. Es wurde nach weiterer Diagnostik zusätzlich die Verdachtsdiagnose einer beginnenden frontotemporalen Demenz gestellt.

Diskussion

Die beschriebene Fallvignette zeigt, dass es unter Aripiprazol – trotz seiner ungewöhnlichen Wirkungsmechanismen – zumindest unter bestimmten klinischen Bedingungen zu schweren extrapyramidal-motorischen Symptomen kommen kann. In kontrollierten klinischen Studien war gefunden worden, dass deren Häufigkeit unter Aripiprazol derjenigen unter Placebo-Gabe vergleichbar war [16]. Mehrere Einzelfallberichte von extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen unter Aripiprazol in real-klinischen Bedingungen wurden jedoch inzwischen in der internationalen Literatur veröffentlicht [z. B. 2, 8, 13].

Im vorliegenden Fall dürften bestimmte klinische Faktoren für die Ausbildung der schweren Symptomatik relevant gewesen sein:

Es lagen Kombinationsbehandlungen vor. Hierbei fällt insbesondere die gleichzeitige Anwendung mit einem *selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer* (SSRI) auf, die zu einem *additiven pharmakodynamischen Effekt* über

die antidopaminerge Wirkungskomponente beigetragen haben dürfte [Übersicht bei 14]. Allerdings war es bei der zuvor stattgehabten Monotherapie mit Paroxetin nicht zu Ausbildung extrapyramidal-motorischer Symptomatik gekommen. Insofern erscheinen vor allem *pharmakokinetische Interaktionen* bedeutsam: Aripiprazol wird über die Cytochrom-P450-Isoenzyme CYP2D6 und CYP3A4 verstoffwechselt [z. B. 6, 7]. Paroxetin ist ein potenter Inhibitor von CYP2D6 und hemmt gleichzeitig auch CYP3A4 [z. B. 6, 7]. Insofern muss davon ausgegangen werden, dass beide Abbaurouten des Aripiprazols blockiert wurden und es zu einer relevanten Spiegelerhöhung kam. Leider waren Blutspiegelkontrollen nicht erfolgt. Es ist jedoch zu vermuten, dass die tatsächliche Konzentration von Aripiprazol im Blut weitaus höher war, als es bei der niedrigen Dosierung zu vermuten gewesen wäre.

Ferner dürften einige patientenbezogene Risikofaktoren zur Entwicklung der schweren unerwünschten Arzneimittelwirkung beigetragen haben. *Höheres Lebensalter* und *organische Vorschädigungen* werden als prädisponierende Faktoren für die Entwicklung von Bewegungsstörungen unter Antipsychotika diskutiert; beispielsweise bei der Ausbildung von Pisa-Syndromen [9, 18, 19]. Im beschriebenen Fall wies das vorliegende vaskuläre Risikoprofil auf eine Vorschädigung des Zentralnervensystems hin, und auch die später diagnostizierte demenzielle Erkrankung dürfte bereits in einem zwar noch subklinischen, aber bereits pathophysiologisch wirksamen Stadium vorgelegen haben.

Zusammenfassend enthält der vorliegende Fall – in Übereinstimmung mit Fallberichten der aktuellen Literatur –

Hinweise auf die Möglichkeit vom Auftreten extrapyramidal-motorischer Nebenwirkungen auch unter Aripiprazol. Arzneimittel-Interaktionen können in bestimmten Konstellationen – wie auch in dieser Kasuistik zu erkennen – das Risiko der Entwicklung unerwünschter Arzneimittelwirkungen erhöhen, ebenso wie patientenbezogene prädisponierende Faktoren, beispielsweise höheres Lebensalter und Vorschädigungen des entsprechenden Organsystems. Auffallende Empfindlichkeit und Bereitschaft zur Entwicklung unerwünschter Arzneimittelwirkungen können auf organische Schädigungen hinweisen und sollten unter Umständen Anlass zu weiteren diagnostischen Überlegungen und Untersuchungen geben.

Die vorliegende Falldokumentation zeigt erneut, dass Arzneimittelsicherheitsprogramme wie das AMSP-System notwendig sind, um die Anwendung neu zugelassener Substanzen unter den realen Bedingungen des klinischen Alltags zu beobachten.

Literatur

- Berry RV, Sheldon HK, Kline A. An unusual complication following the use of trilafton in children. *U.S. Armed Forces Med J* 1958;9:745–9.
- Brahm NC, McElwain DL, Brown RC. Potential aripiprazole-mediated extrapyramidal symptoms in an adult with developmental disabilities. *Am J Health Syst Pharm* 2007;64:827–9.
- Burris KD, Molski TF, Xu C, Ryan E, et al. Aripiprazole, a novel antipsychotic, is a high-affinity partial agonist at human D₂ dopamine receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;302:381–9.
- Carlsson A, Waters N, Waters S, Carlsson ML. Network interactions in schizophrenia-therapeutic implications. *Brain Res Rev* 2000;31:342–9.
- Caroff SN. The neuroleptic malignant syndrome. *J Clin Psychiatry* 1980;41:79–83.
- Ciraulo DA, Shader RI, Greenblatt J, Creelman W (eds.). *Drug Interactions in Psychiatry*. 3. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006.
- Cozza KL, Armstrong SC, Oesterheld JR. *Drug Interaction Principles for Medical Practice*. 2. ed. London, England: American Psychiatric Publishing Inc. Washington DC, 2003.
- Cohen ST, Rulf D, Pies R. Extrapyramidal side effects associated with aripiprazole co-prescription in 2 patients. *J Clin Psychiatry* 2005;66:135–6.
- Ekbom K, Lindholm H, Ljungberg L. New dystonic syndrome associated with butyrophenone therapy. *Z Neurol* 1972;202:94–103.
- Gaertner HJ, Hörner W, Bartels M. Katatonieformige Symptome als Nebenwirkung neuroleptischer Behandlung. *Nervenarzt* 1983;54:250–4.
- Gelenberg AJ, Mandel MR. Catatonic reactions to high-potency neuroleptic drugs. *Arch Gen Psychiatry* 1977;34:947–50.
- Hung GC, Chen YY. Extrapyramidal side effects associated with aripiprazole administration in a schizophrenic patient. *Pharmacopsychiatry* 2007;40:83–4.
- Inoue T, Domae M, Yamada K, Furukawa T. Effects of the novel antipsychotic agent 7-(4-[4-(2,3-dichlorophenyl)-1-piperazinyl]butyloxy)-3,4-dihydro-2(1H)-quinolinone (OPC-14597) on prolactin release from the rat anterior pituitary gland. *J Pharmacol Exp Ther* 1996;277:137–43.
- Lane R. SSRI-induced extrapyramidal side-effects and akathisia: implications for treatment. *J Psychopharmacol* 1998;12:192–214.
- Marder SR, McQuade RD, Stock E, Kaplita S, et al. Aripiprazole in the treatment of schizophrenia: safety and tolerability in short-term, placebo-controlled trials. *Schizophrenia Res* 2003;61:123–36.
- Stahl SM. Dopamine system stabilizers, aripiprazole, and the next generation of antipsychotics: Part 1. „Goldilocks“ actions at dopamine receptors. *J Clin Psychiatry* 2001;62:824–41.
- Stahl SM. Dopamine system stabilizers, aripiprazole, and the next generation of antipsychotics: Part 2. Illustrating their mechanism of action. *J Clin Psychiatry* 2001;62:923–4.
- Stubner S, Padberg F, Grohmann R, Hampel H, et al. Pisa syndrome (pleurothotonus): report of a multicenter drug safety surveillance project. *J Clin Psychiatry* 2000;61:569–74.
- Suzuki T, Koizumi J, Moroji T, Sakuma K, et al. Clinical characteristics of the Pisa syndrome. *Acta Psychiatr Scand* 1990;82:454–7.

Kurzberichte aus der
internationalen medizinischen Literatur
und von Kongressen

Multiple Sklerose

Prognose durch frühen Therapiebeginn bessern!

Der Verlauf der multiplen Sklerose kann durch den frühen Therapiebeginn entscheidend beeinflusst werden: Ein Übergang des schubförmigen in den sekundär progredienten Verlauf kann verhindert werden. Für den Patienten bedeutet dies, dass die Häufigkeit und Schwere der Krankheitsschübe sowie das Behinderungsrisiko und -ausmaß in Folge der Erkrankung reduziert werden. Eine Online-Befragung von Patienten mit multipler Sklerose ergab nun, dass die Empfehlungen nationaler Fachgesellschaften bislang nicht zufrieden stellend umgesetzt werden. Verstärkte Aufklärungsarbeit, eine Sensibilisierung auf Seiten der Ärzte und der Bevölkerung ist wünschenswert. Dies war die zentrale Botschaft einer von Merck Serono veranstalteten Pressekonferenz.

Die multiple Sklerose ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS).

Die Symptome der Erkrankung sind zu Beginn meist unspezifisch, können vorübergehend auftreten oder länger anhalten; typisch ist zunächst ein schubförmiger Verlauf (bei etwa 80%). Je nach Lokalisation der Läsionen treten sensorische Symptome (Parästhesien), motorische Symptome (z. B. spastische Schwäche, Steifigkeit), Sehstörungen (z. B. Doppelbilder) oder sonstige Symptome, wie Koordinations- und Gleichgewichtsstörungen oder Fatigue, auf.

Werden die Patienten nicht behandelt, schreitet die Erkrankung nach 10 Jahren bei etwa 40% der Patienten kontinuierlich fort (= sekundär progredienter Verlauf). Die Schubsymptomatik geht nicht mehr zurück, die Beeinträchtigung der Patienten nimmt kontinuierlich zu.

Für die meist jungen erwachsenen Patienten – die Erkrankung wird überwiegend zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr diagnostiziert – bedeutet das ein schweres Schicksal.

Nach derzeitigem Kenntnisstand gehen dem ersten Schub der Erkrankung, den der Patient bemerkt, bereits unterschwellige Ereignisse voraus; bereits viel früher als bemerkt beginnt also die irreversible axonale Schädigung, die die

Jahre und Jahrzehnte später auftretende Behinderung der Patienten zur Folge hat.

Durch eine möglichst früh einsetzende Therapie kann der Krankheitsverlauf günstig beeinflusst werden.

Therapieempfehlungen

In den aktualisierten Therapieempfehlungen zur immunmodulatorischen Therapie der MSTKG (Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe) wird nach wie vor zu einem frühen Therapiebeginn geraten. Dem kommt zu Gute, dass durch die modifizierten Diagnosekriterien die Erkrankung auch bereits früher, d. h. nach dem ersten Schub (objektiver Nachweis von ≥ 2 Läsionen), diagnostiziert werden kann; bereits dann, wenn beispielsweise mit Magnetresonanztomographie mindestens 30 Tage nach Beginn des ersten Schubs eine neue T2-Läsion nachgewiesen wird. Die Therapie sollte in jedem Fall aber möglichst unmittelbar nach der Diagnose der Erkrankung begonnen werden.

In der Frühtherapie werden Interferon beta (Interferon beta-1a: Rebif[®], Avonex[®]; Interferon beta-1b: Betaferon[®]) oder Glatirameracetat (Copaxone[®]) eingesetzt.

Interferon beta wird bereits seit mehr als 10 Jahren zur Therapie der multi-

plen Sklerose eingesetzt. Es wirkt antiproliferativ, immunmodulatorisch und zelldifferenzierend, Wachstumsfaktoren werden induziert und die Blut-Hirn-Schranke stabilisiert. In Studien konnte gezeigt werden, dass durch die Gabe von Interferon beta gerade in der Anfangsphase der Erkrankung eine Stabilisierung des klinischen Verlaufs erreicht werden kann.

Umsetzung in die Praxis

Wie weit ist in Deutschland die angeordnete frühe Therapie der Patienten bereits Realität, wie wird dies umgesetzt? Diese Fragen waren Gegenstand einer aktuellen Online-Befragung auf einer insbesondere von Patienten mit multipler Sklerose häufig frequentierten Internetseite (www.leben-mit-ms.de; 50 000 Zugriffe im Monat). 432 Patienten (309 Frauen, 123 Männer) nahmen innerhalb von 5 Wochen an der Umfrage teil.

Aus den demographischen Daten und den Angaben der Patienten zu ihren Erstsymptomen wurde geschlussfolgert, dass es sich bei den teilnehmenden Patienten um eine repräsentative Gruppe an multipler Sklerose Erkrankter handelt.

63% der Befragten waren zwischen 20 und 34 Jahre alt, als die ersten Symptome der Erkrankung bemerkt wurden. Bei 24% machte sich die Erkrankung erst später bemerkbar, bei 13% bereits im Alter von unter 20 Jahren.

Die Umfrage ergab, dass die meisten Patienten zunächst Rat beim Allgemein-/Hausarzt oder Augenarzt suchten. 14% (57/420) gingen direkt zum Neurologen. Es wird ein Zusammenhang zwischen der Erstsymptomatik (überwiegend Sensibilitätsstörungen und Sehstörungen) und der häufigen Konsultation von primär Allgemein-/Hausärzten und Ophthalmologen vermutet.

Bei 14% der Patienten wurde beim ersten Arztbesuch die Diagnose multiple Sklerose gestellt. 67% der Patienten

ten, bei denen die Diagnose nicht gleich gestellt wurde, mussten drei oder mehr Ärzte aufsuchen, bis die Krankheit diagnostiziert wurde; bei 85 % erfolgte dies dann durch einen Neurologen.

Die Therapie wurde bei 39 % mit der Diagnosestellung eingeleitet.

Die Therapieempfehlung der MSTKG, insbesondere hier der Rat zur frühen Therapie der Patienten, wird nach den Ergebnissen dieser Online-Befragung in der Praxis noch nicht zufrieden stellend umgesetzt.

80 % der Betroffenen gingen zwar nach Symptombeginn innerhalb von 3 Monaten zum Arzt, aber nur bei 57 % wurde die Erkrankung in diesem Zeitraum diagnostiziert. Bei 27 % erfolgt die Diagnose erst nach mehr als einem Jahr. Dementsprechend verzögerte sich auch der Therapiebeginn, der zudem nur bei

39 % direkt mit der Diagnosestellung zusammenfiel.

Bei 52 % der Befragten verging zwischen dem Symptom- und Therapiebeginn mehr als ein Jahr. Auf die Prognose der Patienten wirkt sich dies entsprechend derzeitigem Kenntnisstand ungünstig aus.

Weitere Aufklärungsarbeit und Sensibilisierung für die Problematik ist erforderlich, sowohl in der Bevölkerung als auch bei den Arztgruppen, die bei Erstsymptomatik aufgesucht werden, wie beispielsweise Allgemein-/Hausärzte und Ophthalmologen. Dem lange Zeit als schicksalhaft hingegenommenen oder aufgrund mangelnder therapeutischer Möglichkeiten so zu akzeptierenden Verlauf der multiplen Sklerose gilt es vorzubeugen!

Multiple Sklerose

BENEFIT-Studie bestätigt Nutzen der Frühtherapie mit Interferonen

In der ersten abgeschlossenen Studienphase der BENEFIT-Studie liegt nun der Beleg dafür vor, dass sich durch eine Frühtherapie mit Interferon beta-1b das Auftreten von bleibenden Behinderungen bei Patienten mit multipler Sklerose verzögern lässt.

Weltweit sind etwa 1,5 Mio. Patienten von der multiplen Sklerose (MS) betroffen. Dem ersten Krankheitsschub gehen oft im Kernspintomogramm (MRT) nachweisbare entzündliche Hirnläsionen voraus. Die MRT-Läsionen müssen aber nicht mit einem klinisch feststellbaren Ereignis assoziiert sein.

Die Lebenserwartung ist bei der Erkrankung nicht verkürzt, sondern entscheidend ist – neben den Krankheitsschüben – für die Patienten das Ausmaß der Behinderung, das mit der EDSS-Skala (Expanded disability status scale) bestimmt wird.

Inwieweit sich durch eine gezielte Therapie mit Interferon beta-1b bereits in der Frühphase der Erkrankung bei Patienten mit einem ersten klinischen Schub der spätere Verlauf beeinflussen lässt, war zentrale Fragestellung der BENEFIT-Studie (Betaferon®/Betase-

ron® in newly emerging multiple sclerosis for initial treatment). Es sollte geprüft werden, ob sich durch die Behandlung die Wahrscheinlichkeit reduzieren lässt, dass der Patient eine klinisch definierte MS entwickelt.

Weiterhin sollte festgestellt werden, ob es Auswirkungen auf die Progression der Erkrankung im dritten und im fünften Jahr hat, wenn die Patienten verzögert mit Interferon beta-1b behandelt werden. Dazu wurden die Studienteilnehmer in einer ersten Phase für maximal zwei Jahre (oder bis zum zweiten Krankheitsschub) mit Interferon beta-1b (n=292) oder Plazebo (n=176) behandelt. Es schloss sich eine zweite Studienphase an, in der alle Patienten Interferon beta-1b erhielten. Durch dieses Studiendesign können nach drei und fünf Jahren Patientenkollektive miteinander verglichen werden, die entwe-

Quellen

- Prof. Dr. med. Patrick Oschmann, Bayreuth, Priv.-Doz. Dr. med. Sigbert Jahn, Unterschleißheim. Fachpressekonferenz „Der verlorenen Zeit auf der Spur: Diagnose und Therapiestart bei Multipler Sklerose“, veranstaltet von Merck Serono, 28. Juni 2007, Frankfurt am Main.
- Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe (MSTKG), Rieckmann P. Immunmodulatorische Stufentherapie der Multiplen Sklerose: aktuelle Therapieempfehlungen (September 2006). *Nervenarzt* 2006;77:1506–18.
- Oger J, et al.; PRISMS Study Group. Prospective assessment of changing from placebo to IFN beta-1a in relapsing MS: the PRISMS study. *J Neurol Sci* 2005;237:45–52.
- Gold R, et al.; PRISMS Study Group. The long-term safety and tolerability of high-dose interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: 4-year data from the PRISMS study. *Eur J Neurol* 2005;12:649–56.
- Kappos L, et al. Long-term subcutaneous interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting MS. *Neurology* 2006;67:944–53.

am

der von Anfang an oder erst nach einer Zeit von zwei Jahren Interferon beta-1b erhielten.

Seltener Fortschreiten zu klinisch manifester MS

Erster Zielparame-ter der BENEFIT-Studie ist die Zeit, bis der Patient einen akuten Schub erleidet. Der zweite Zielparame-ter ist die Diagnose einer MS nach den McDonald-Kriterien, nach denen auch der Nachweis einer neuen Hirnläsion im MRT zur Diagnosestellung ausreicht. In der zweijährigen, Plazebo-kontrollierten Studienphase zeigte sich unter Interferon beta-1b eine Reduktion des Risikos, eine klinisch manifeste MS zu entwickeln, von etwa 50 %.

In der zweiten Phase wurden alle Patienten mit Interferon beta-1b behandelt mit der Fragestellung, ob es Unterschiede in Bezug auf Schädigungen und Behinderungen bei sofort oder verzögert mit Interferon beta-1b therapierten Patienten gibt. Voraussetzung für valide Daten zu diesem Studienabschnitt ist eine gute Compliance der Patienten, wobei in der BENEFIT-Studie auch nach drei Jahren mit mehr als 80 % noch ein erfreulich hoher Anteil von Patienten im Rahmen der Studie unter Beobachtung war. Die subkutane Injektion des

Interferons machte den Patienten nichts aus.

Auch die Drei-Jahres-Daten bestätigen den Vorteil der frühzeitigen Interferon-beta-1b-Behandlung. So entwickelten im dreijährigen Verlauf in der ursprünglichen Plazebo-Gruppe 51 % der Patienten eine klinisch manifeste MS gegenüber nur 37 % bei initialer Interferon-beta-1b-Gabe. Die Wahrscheinlichkeit des Fortschreitens zur klinisch manifesten MS kann somit durch die Frühtherapie reduziert werden. Auch für die Entwicklung des Behinderungsgrads hatte die frühzeitige Behandlung Vorteile: So wurde unter Plazebo bei 24 % der Patienten eine Progression des EDSS gesehen gegenüber nur 16 % unter der Interferon-Gabe. Das entspricht

einer Risikoreduktion um 40 %, wenn die Patienten bereits initial gezielt behandelt werden. Die Chancen einer verpassten Frühtherapie können demnach nicht wieder aufgeholt werden.

Die integrierte Drei-Jahres-Analyse der BENEFIT-Studie belegt somit, dass eine sofortige Behandlung mit Interferon beta-1b im Vergleich zur später einsetzenden Therapie das Fortschreiten der neurologischen Schädigung nach drei Jahren hinauszögert und das Risiko der Progression zu einer klinisch manifesten MS reduziert.

Geplant ist die Fortsetzung der BENEFIT-Studie im Rahmen einer Beobachtungsstudie, um weitere Daten zum Krankheitsverlauf und zur Relevanz der Frühtherapie zu gewinnen.

Multiple Sklerose

Neutralisierende Antikörper bei der Behandlung mit Interferon beta

Der Erfolg einer Interferon-beta-Therapie der multiplen Sklerose kann durch die Bildung neutralisierender Antikörper beeinträchtigt werden. Die amerikanische neurologische Gesellschaft hat unlängst zu diesem Problem Stellung genommen.

Interferon beta ist eine etablierte immunmodulatorische Behandlung der schubförmigen multiplen Sklerose. Im Moment stehen in Deutschland drei Präparate zur Verfügung nämlich Avonex[®] und Rebif[®] (Interferon beta-1a) sowie Betaferon[®] (Interferon beta-1b). Ein Teil der Patienten entwickelt neutralisierende Antikörper, die den Therapieerfolg minimieren und zum Teil sogar aufheben. Die amerikanische neurologische Gesellschaft hat daher einen Bericht verfasst, in dem sie zu den neutralisierten Antikörpern bei der Behandlung mit Interferon beta Stellung nimmt.

Die Angaben zur Häufigkeit neutralisierender Antikörper schwanken bei den subkutanen Applikationsformen zwischen 14 % und 62 % und bei den intramuskulären Applikationsformen zwischen 2 % und 18 %. Neutralisieren-

de Antikörper reduzieren die Wirksamkeit von Interferon beta. Dies betrifft sowohl den klinischen Verlauf wie das Auftreten neuer Herde im Kernspintogramm. Insgesamt treten bei einer Behandlung mit Interferon beta-1a weniger neutralisierende Antikörper auf als bei einer Behandlung mit Interferon beta-1b. Über alle Studien hinweg ist die intramuskuläre Applikation weniger immunogen als die subkutane Gabe. Leider gibt es bisher noch ungenügende Informationen, die eine klare Empfehlung erlauben würden, ab welchen Titern über welchen Zeitraum gemessen eine Behandlung mit Interferon beta beendet und auf eine andere Therapieform umgestellt werden sollte. Hinzu kommt noch, dass bei einigen Patienten die Antikörper bei fortgesetzter Therapie wieder abnehmen.

Quellen

Priv.-Doz. Dr. med. Karl Baum, Hennigsdorf, Prof. Dr. med. Bernhard Hemmer, München, Lars Bauer, Berlin, Pressekonferenz „Frühtherapie der Multiplen Sklerose – neueste Ergebnisse der klinischen Forschung“ veranstaltet von der Bayer Schering Pharma Deutschland, Leverkusen, 4. Juni 2007.

Kappos L, et al. Die Behandlung mit Interferon beta-1b verzögert bei Patienten mit klinisch isolierten Syndromen den Übergang in eine klinisch gesicherte MS und eine MS gemäß den McDonald-Kriterien for the BENEFIT-Study Group [Abstract]. *Neurology* 2006;67:1242–9.

McDonald WI, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the international panel on the diagnostic of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001;50:121–7.

*Dr. Nana Mosler,
Leipzig*

Kommentar

Die immunmodulatorische Behandlung mit Interferon beta ist teuer und aufwendig. Die Deutsche Gesellschaft für Neurologie empfiehlt im Gegensatz zu den amerikanischen Kollegen relativ dezidiert, nach etwa einem Jahr neutralisierende Antikörper zu bestimmen und wenn diese hochtitrig sind, die Behandlung umzustellen. Neutralisierende Antikörper sollten auch gemessen werden, wenn es nach klinischen Kriterien zu einem Therapieversagen kommt. Welche Titer tatsächlich einen Grenzwert darstellen, um die Therapie umzustellen, ist bisher aber nicht endgültig geklärt.

Quelle

Goodin DS, et al. Neutralizing antibodies to interferon beta: Assessment of their clinical and radiographic impact: An evidence report. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2007;68:977–84.

*Prof. Dr. Hans Christoph Diener,
Essen*

Diabetische Polyneuropathie

Lamotrigin bei schmerzhafter Polyneuropathie bei Diabetikern nicht erfolgreich

Das Antikonvulsivum Lamotrigin ist in der Behandlung von Schmerzen bedingt durch eine diabetische Polyneuropathie nur bei einem kleinen Teil der Patienten wirksam. Das zeigen die Ergebnisse zweier randomisierter Placebo-kontrollierter Doppelblindstudien mit jeweils 360 Patienten.

Etwa ein Viertel aller Patienten mit Diabetes mellitus leiden unter einer diabetischen Neuropathie, wobei neben den objektiven neurologischen Symptomen wie Reflexabschwächung, Sensibilitätsstörungen und Paresen ganz im Vordergrund brennende neuropathische Schmerzen stehen. Für die Behandlung dieser Schmerzen sind Carbamazepin, Gabapentin, Pregabalin, trizyklische Antidepressiva und Opioide als wirksam belegt. Bisher gab es keine guten Studien zum Einsatz von Lamotrigin (Lamictal®) zur Behandlung von neuropathischen Schmerzen im Rahmen einer Polyneuropathie mit größeren Patientenpopulationen. Die Firma GlaxoSmithKline führte zwei randomisierte, doppelblinde Placebo-kontrollierte Parallelgruppenstudien durch, um Wirksamkeit und Vertaglichkeit von Lamotrigin bei diabetischer Polyneuropathie zu untersuchen.

Eingeschlossen wurden Frauen und Männer mit Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 mit Symptomen einer diabetischen Polyneuropathie, die länger als sechs Monate bestanden, und einem mittleren Schmerzscore von ≥ 4 auf einer Skala von 0 bis 11. Bei allen Patienten wurde zunächst über zwei bis vier Wochen eine Screening-Phase durchgeführt, gefolgt von einer einwöchigen Baseline-Phase. Anschließend wurde Lamotrigin über sieben Wochen langsam eidosiert und die letzte Dosis dann über 12 Wochen beibehalten. Der primäre Zielparame- ter waren die Schmerzen gemessen zum Zeitpunkt des Schlafengehens auf einer 11-stufigen numerischen Skala. Erfasst wurden außerdem das Ausmaß von Schlafstörungen durch die Schmerzen, die Schmerzbewertung gemäß McGill Pain Questionnaire und eine Skala zur Messung neuropathischer Schmerzen.

Die Patienten wurden in vier Gruppen eingeteilt und erhielten 200 mg, 300 mg oder 400 mg Lamotrigin oder Placebo. Nimmt man beide Studien zusammen, unterschieden sich 200 mg/d und 300 mg/d Lamotrigin nicht von Placebo. Unter einer Dosis von 400 mg/d kam es allerdings zu einer signifikanten Reduktion der neuropathischen Schmerzen ab der 5. Woche. Für zahlreiche sekundäre Zielvariablen war die Studie negativ. Unter 400 mg/d Lamotrigin kam es häufiger zum Studienabbruch wegen Nebenwirkungen als bei den niedrigen Dosierungen. Die am häufigsten geklagten Nebenwirkungen von Lamotrigin waren Kopfschmerzen, Hautausschlag, Übelkeit und Schwindel. Zusammengefasst sind 400 mg/d Lamotrigin zur Behandlung der Schmerzen bei diabetischer Polyneuropathie bei einem Teil der Patienten mit diabetischer Polyneuropathie wirksam.

Epilepsie und Angststörungen

Add-on-Pregabalin einen Versuch wert

Bei Epilepsiekranken ist die Prävalenz von Angststörungen etwa doppelt so hoch wie in der Normalbevölkerung. Eine gute Behandlungsoption scheint bei diesen Patienten Pregabalin zu sein, das zusätzlich zu seinen antikonvulsiven auch anxiolytische Eigenschaften besitzt.

Die vorliegenden Zahlen zur Koinzidenz von Epilepsie und Angststörungen repräsentieren wahrscheinlich nur die Spitze des Eisbergs. Denn viele Patienten sprechen aus Furcht vor doppelter Stigmatisierung nicht von sich aus über ihre psychischen Probleme, und ihre behandelnden Ärzte sind für die zum Teil maskiert oder somatisiert auftretenden Symptome häufig nicht sensibilisiert.

Kommentar

Üblicherweise müssen die Ergebnisse von zwei randomisierten Studien vorgelegt werden, um die Zulassung für eine bestimmte Indikation zu erhalten. Die hier durchgeführten Studien waren sorgfältig geplant und hatten ausreichend große Patientenzahlen. Jede der Studien hatte 360 Patienten. Leider sind die Ergebnisse nicht ermutigend. Die beiden Dosierungen von Lamotrigin, die relativ gut vertragen werden, nämlich 200 oder 300 mg/d, waren nicht wirksam. Die 400-mg-Dosis war wirksam, führte aber auch zu deutlich mehr Nebenwirkungen als die niedrigeren Dosierungen. Daher bleiben bis auf Weiteres die etablierten Antikonvulsiva wie Carbamazepin, Gabapentin und Pregabalin die Antikonvulsiva der ersten Wahl zur Behandlung einer diabetischen Polyneuropathie mit Schmerzen.

Quelle

Vinik AI, et al. Lamotrigine for treatment of pain associated with diabetic neuropathy: Results of two randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Pain* 2007;128:169–79.

*Prof. Dr. Hans Christoph Diener,
Essen*

trale Region für die Genese von Angst und epileptischer Erregung gilt. Für eine biochemische Verwandtschaft spricht, dass bei beiden Erkrankungen Dysfunktionen der gleichen Zielstrukturen (GABA_A-Rezeptoren) und Neurotransmittersysteme (Serotonin und Noradrenalin) vorliegen.

Zur *Therapie* der komorbiden Angst eignen sich wie bei nicht anfallskranken Angstpatienten Benzodiazepine (möglichst nur über einen begrenzten Zeitraum) und Antidepressiva (vor allem selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer und selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer). Bei der Wahl der Substanz ist auf das Interaktionspotenzial mit der antikonvulsiven Medikation zu achten.

Als eine Alternative bieten sich Antiepileptika mit zusätzlichen anxiolytischen Eigenschaften an. Obwohl eine Reihe von Substanzen vom pharmakodynamischen Profil her güns-

tige Voraussetzungen dafür mitbringen – beispielsweise Modulation der GABAergen Aktivität –, hat bisher nur *Pregabalin* (Lyrica®) die Erwartungen erfüllt. Die ausgewogene Nutzen/Risiko-Relation wurde unter kontrollierten Bedingungen inzwischen bei über 2 000 Angstpatienten (ohne Epilepsie) unter Beweis gestellt. Im doppelblinden Vergleich mit den Benzodiazepinen Lorazepam und Alprazolam ergab sich in puncto Schnelligkeit des Wirkungseintritts und Ausmaß des anxiolytischen Effekts kein statistisch signifikanter Unterschied. Ebenfalls gleichermaßen stark ausgeprägt war der Rückgang der psychischen und physischen Symptome im Vergleich zu Venlafaxin – im Gegensatz zur Behandlung mit dem selektiven Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer war unter der Therapie mit Pregabalin die Überlegenheit gegenüber Placebo bereits nach der ersten Woche statistisch signifikant.

Das hat auch die europäische Arzneimittelbehörde überzeugt. Pregabalin ist nicht nur als Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit/ohne sekundäre Generalisierung zugelassen, sondern auch zur Behandlung generalisierter Angststörungen.

Zum Einsatz von Pregabalin bei Epilepsiekranken mit komorbider Angst gibt es bisher nur viel versprechende Fallberichte. Am Epilepsiezentrum Bethel läuft zurzeit eine Studie mit Pregabalin bei Patienten mit fokaler Epilepsie mit und ohne ictale Angststauraen.

Quelle

Prof. Dr. med. Christoph Baumgartner, Wien, Prof. Dr. med. Bernd Pohlmann-Eden, Bielefeld-Bethel, Satellitensymposium „Komorbiditäten in der Epilepsie – Aus der Praxis für die Praxis“, veranstaltet von der Pfizer GmbH bei der 5. Gemeinsamen Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Sektionen der Internationalen Liga gegen Epilepsie, Basel, 18. Mai 2007.

Gabriele Blaeser-Kiel, Hamburg

Lennox-Gastaut-Syndrom

Mit Rufinamid aus der therapeutischen Sackgasse

Für Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom gibt es seit Juni dieses Jahres eine neue Behandlungsoption. Rufinamid hat den Status eines „Orphan-Drug“ und wurde von der europäischen Arzneimittelbehörde EMEA exklusiv für dieses schwere Epilepsiesyndrom zugelassen.

Das *Lennox-Gastaut-Syndrom* (LGS) gehört zu den schwersten Epilepsiesyndromen. Der Beginn liegt in der Regel zwischen dem dritten und fünften Lebensjahr. Ursache ist in 70% der Fälle eine Enzephalopathie unterschiedlicher Genese, die in einem sehr hohen Prozentsatz mit Entwicklungsverzögerungen oder Störungen von Kognition, Affekt und Verhalten einhergeht. Charakteristisch ist die Vielfalt der auftretenden Anfälle. Für die Diagnosestellung obligat sind tonische Anfälle (vorwiegend im Schlaf) und so genannte „drop attacks“ (atonische, myoklonische, myoklonisch-astatische, tonisch-klonische Sturzanfälle). Etwa zwei Drittel der Patienten leiden zusätzlich an atypischen Absencen und/oder rezidivierenden Status epileptici.

Die LGS-Prävalenz ist niedrig. Schätzungen zufolge sind in der Europäischen Union zwischen 46 000 bis 92 000 Menschen betroffen, in Deutschland wahrscheinlich nicht mehr als 2 000. Die Langzeitprognose ist schlecht. Zu einer Remission mit vollständiger Anfallsfreiheit und normaler geistiger Entwicklung kommt es sehr selten. Die Auswahl an zugelassenen Therapieoptionen ist schmal: Felbamet (Taloxa®) gilt als sehr wirksam, hat aber den Nachteil einer starken Hepato- und Hämotoxizität, weshalb engmaschige Laborkontrollen erforderlich sind. Alternativen sind Lamotrigin (z. B. Lamictal®) und Topiramet (Topamax®), wobei bei Topiramet das Risiko besteht, dass die bereits eingeschränkten kognitiven Fähigkeiten noch weiter verschlechtert werden.

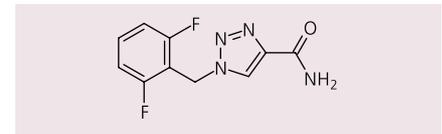


Abb. 1. Rufinamid

Ebenfalls häufig eingesetzt wird Valproinsäure (z. B. Orfiril®). Mit *Rufinamid* (Abb. 1) steht jetzt eine Substanz zur Verfügung, die von der europäischen Arzneimittelbehörde EMEA die Zulassung exklusiv für die Indikation „Lennox-Gastaut-Syndrom“ erhalten hat. Der Einsatz ist ab dem vierten Lebensjahr im Add-on-Regime möglich. Der Wirkstoff ist ein Triazolderivat, das strukturell nicht mit anderen Antiepileptika verwandt ist. Es moduliert die Aktivität von Natriumkanälen und verlängert so deren inaktives Stadium. Man vermutet, dass dadurch eine Ausbreitung der Anfallsaktivität vom epileptogenen Fokus blockiert wird. Der genaue Wirkungsmechanismus ist jedoch unbekannt. Die Metabolisierung von Rufinamid erfolgt hauptsächlich durch Hydrolyse, also unabhängig von Cytochrom-P450-haltigen Enzymen oder Konjugationsreaktionen.

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

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

Wie jedes neue Antikonvulsivum wurde Rufinamid zunächst als Zusatztherapie bei Patienten mit refraktären fokalen Anfällen untersucht. In Hinblick auf den therapeutischen Effekt waren diese Studien mit insgesamt mehr als 1000 Patienten zwar weniger erfolgreich als erhofft, die Daten bieten aber eine solide Basis für Aussagen zur Sicherheit und Verträglichkeit. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren *passagere Schläfrigkeit* und *Übelkeit* mit Erbrechen, die aber selten zum Abbruch der Studienmedikation führten. Klinisch sehr relevant war die Beobachtung, dass die Inzidenz psychiatrischer Nebenwirkungen inklusive kognitiver Beeinträchtigung auf Placebo-Niveau lag.

Weniger Anfälle bei LGS

Die Zulassung von Rufinamid zur Behandlung von LGS beruht auf den Ergebnissen einer randomisierten Doppelblindstudie, die weltweit in spezialisierten Epilepsiezentren durchgeführt wurde. Eingeschlossen worden waren 138 LGS-Patienten im mittleren Alter von 14 Jahren (zwischen 4 und 30 Jahren), bei denen im Monat zuvor trotz stabiler Einstellung auf bis zu drei Antiepileptika mindestens 90 Anfälle in der für das Krankheitsbild typischen Vielfalt aufgetreten waren. Zusätzlich zu ihrer bisherigen Therapie erhielten die Patienten Rufinamid oder Placebo. Bei den Patienten der Verum-Gruppe wurde die Rufinamid-Tagesdosis innerhalb von zwei Wochen auf eine Zieldosis von 45 mg/kg eingestellt.

Am Ende der zwölfwöchigen Doppelblindphase hatte im Rufinamid-Arm (versus Kontrollgruppe) im Median die Frequenz

- aller Anfälle um 32,7% vs. -11,7% ($p=0,0015$),
- der Sturzanfälle („drop attacks“) um 42,5% vs. +1,4% ($p<0,0001$),
- der typischen und atypischen Absencen um 56% vs. -36% ($p=0,022$) abgenommen.

In der anschließenden Verlängerungsstudie wurde 123 Patienten offen bis zu drei Jahre (im Median 432 Tage) mit Rufinamid weiterbehandelt (Abb. 2). In dieser Zeit gab es keine Hinweise

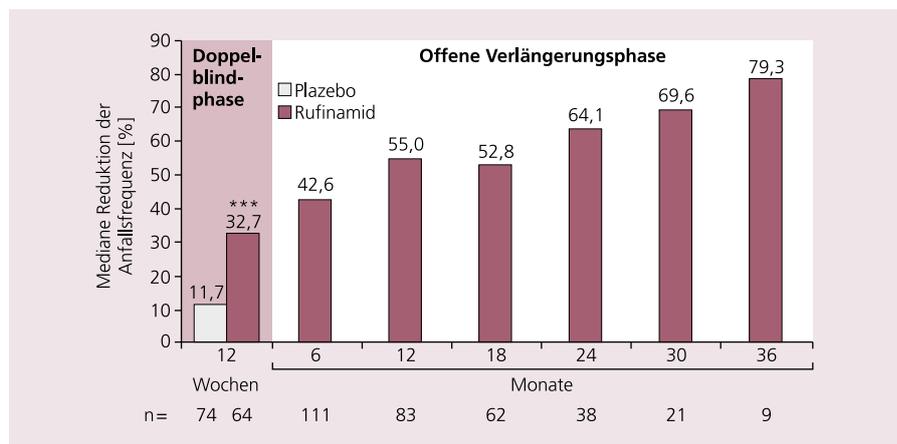


Abb. 2. Reduktion der Frequenz aller Anfälle bei Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom nach Zusatzbehandlung mit Rufinamid zu einer Basistherapie mit einem bis drei Antiepileptika [nach Glauser]

auf eine Toleranzentwicklung. Der Anteil der Responder (mindestens 50%ige Reduktion der Gesamtanfallsfrequenz) stieg sogar leicht von 31% nach drei Monaten auf 37% während der Fortsetzungsstudie.

Quellen

Prof. Dr. med. Martha Feucht, Wien, Dr. med. Günter Krämer, Zürich, „Meet the Expert Session“, veranstaltet von der Eisai GmbH bei der 5. Gemeinsamen Jahrestagung der Deutschen,

Österreichischen und Schweizerischen Sektionen der Internationalen Liga gegen Epilepsie, Basel, 18. Mai 2007.

Glauser TA, et al. Efficacy and safety of rufinamide adjunctive therapy in patients with Lennox-Gastaut syndrome (LGS): a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel trial. *Neurology* 2005;64:1862.

Glauser TA, et al. Open-label extension study of the efficacy and safety of rufinamide adjunctive therapy in patients with Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 2005;46(Suppl 6):408.

Gabriele Blaeser-Kiel, Hamburg

Idiopathisches Parkinson-Syndrom

Ropinirol in der Früh- und Langzeittherapie

Eine initiale Monotherapie mit dem nicht-ergolinen Dopaminagonisten Ropinirol (ReQuip®) bereits früh nach Diagnose eines idiopathischen Parkinson-Syndroms verzögerte das Auftreten von therapieinduzierten Dyskinesien im Vergleich mit einer initialen Levodopa-Therapie um etwa drei Jahre. Der Vorteil war auch nach zehn Jahren noch deutlich. In jüngerer Zeit erfahren auch Wirkungen der Parkinson-Therapie auf nichtmotorische Symptome vermehrt Aufmerksamkeit.

Nach Diagnose eines idiopathischen Parkinson-Syndroms sollte möglichst früh eine symptomatische dopaminerge Therapie eingeleitet werden, auf jeden Fall dann, wenn sich aus der motorischen Symptomatik eine signifikante Beeinträchtigung im Beruf oder in den wesentlichen Aktivitäten des täglichen Lebens oder soziale Einschränkungen oder eine signifikante Minderung der Lebensqualität ergeben. Ein späterer Therapiebeginn kann nicht die Entwicklung von Behandlungskomplikationen

hinauszögern. Für die frühe Therapie wird, außer bei alten und multimorbiden Patienten, die initiale Therapie mit einem *Dopaminagonisten* empfohlen. Damit kann das Risiko für Levodopa-induzierte Dyskinesien verringert werden, wie für verschiedene Vertreter dieser Substanzgruppe gezeigt wurde. So wiesen in der Studie 056 von Rascol et al. Patienten in in einem frühen Krankheitsstadium auf eine *Ropinirol-Monotherapie* eingestellt worden waren, nach fünf Jahren zu 20% Dyskinesien

auf, bei initialer *Levodopa*-Therapie zu 45%. Der Beginn von Dyskinesien war in der Ropinirol-Gruppe um etwa drei Jahre verzögert. Am Ende der fünfjährigen Doppelblindphase war in der Ropinirol-Gruppe ein Drittel der Patienten noch unter Ropinirol-Monotherapie, die anderen erhielten inzwischen zusätzlich *Levodopa* in einer durchschnittlichen Tagesdosis von 427 mg. Die Patienten der Vergleichsgruppe nahmen im Durchschnitt täglich 753 mg *Levodopa*. Die durchschnittliche Ropinirol-Dosis betrug 16,5 mg/d.

Von den 130 Patienten, die die Studie 056 abgeschlossen hatten, nahmen 69 an einer Anschlussbeobachtung teil, davon 48 Patienten für eine Gesamtbeobachtungsdauer von zehn Jahren. Der nach fünf Jahren erkennbare Vorteil der initialen Ropinirol-Monotherapie in Bezug auf Dyskinesie-freies Überleben hielt auch in den fünf Folgejahren an. Nach zehn Jahren hatten 22 von 42 (52%) Patienten der Ropinirol-Gruppe und 21 von 27 (78%) der *Levodopa*-Gruppe Dyskinesien entwickelt ($p=0,0457$).

Ropinirol hat eine lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung. Verschiedenen Studien zufolge kann mit 9 mg/d bei rund 80% der Patienten die gewünschte Wirkung erzielt werden. Anderen Studien und Erfahrungen zufolge ergeben sich bei der Dosistitration eher mittlere Tagesdosen von 15 mg, aufgeteilt auf drei Einzelgaben. Eine *Ropinirol-Retardform* für die einmal tägliche Einnahme ist im fortgeschrittenen Stadium der klinischen Prüfung.

Nichtmotorische Symptome im Fokus

Die Lebensqualität von Parkinson-Patienten wird zu einem wesentlichen Teil von nichtmotorischen Symptomen wie Depression, Apathie, Schlafstörungen oder Schmerzen, im fortgeschrittenen Stadium auch kognitiven Störungen beeinflusst. Zur Wirkung der verfügbaren Therapien auf diese Faktoren liegen aber noch wenig Daten vor.

Die depressive Symptomatik und die allgemeine psychische Beeinträchtigung wurden bei 325 Parkinson-Patienten erhoben, die im Rahmen einer Anwen-

dungsbeobachtung Ropinirol als Monotherapie (28%) oder in Kombination mit *Levodopa* (72%) erhielten. Die durchschnittliche Ropinirol-Tagesdosis betrug 6,7 mg. Die Eingangsuntersuchung offenbarte eine gewisse Abhängigkeit der psychischen Beeinträchtigung von den vorherrschenden Parkinson-Symptomen: Depression und Angst waren bei Patienten vom Äquivalenztyp oder vom akinetisch-rigiden Typ stärker ausgeprägt als bei Patienten vom Tremor-Dominanztyp. Während der 12- bis 14-wöchigen Beobachtungsdauer besserten sich psychische Symptome (Depression, Angst) sowohl nach Einschätzung der Patienten (Beck-Depressionsinventar, Sheehan-Disability-Scale) als auch im Arzturteil.

Quelle

Prof. Dr. med. Wolfgang Jost, Wiesbaden, Prof. Dr. med. Jens Volkmann, Kiel, Prof. Dr. med. Jürgen Winkler, Regensburg, Satellitensymposium „Frühe Weichenstellung für einen langfristigen Erfolg in der Parkinson-Therapie“, veranstaltet von GlaxoSmithKline im Rahmen des 5. Deutschen Parkinson-Kongresses, Ulm, 9. März 2007.

ho

Parkinson-Patienten mit motorischen Komplikationen

Rasagilin verlängert On-Zeit und macht Off-Zeit erträglicher

Bei einer Parkinsontherapie mit *Levodopa* muss bei der Mehrzahl der Patienten bereits ab dem zweiten Jahr mit Wirkungsfluktuationen gerechnet werden. Um die motorischen Funktionen der Betroffenen wieder zu stabilisieren, scheint die zusätzliche Gabe von Rasagilin Vorteile gegenüber der Zusatztherapie mit Entacapon zu haben.

Der irreversible Monoaminoxidase-(MAO-)B-Hemmer der zweiten Generation Rasagilin (*Azilect*[®]) ist die jüngste Erweiterung der Behandlungspalette für Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom. In der Frühphase führt der Einsatz in Monotherapie zu einem signifikanten und anhaltendem Rückgang der Symptome. Das günstige Nutzen-Risiko-Profil schlägt sich auch in einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität nieder, wie ebenfalls unter kontrollierten Bedingungen mithilfe der PDQUALIF-Skala (Parkinson's

disease quality of life) nachgewiesen wurde.

Bedarf für neue Behandlungsoptionen besteht aber auch im fortgeschrittenen Krankheitsstadium bei Patienten, die unter der Behandlung mit *Levodopa* motorische Komplikationen entwickelt haben. Im ersten Schritt wird in diesen Fällen bisher häufig zusätzlich der Catechol-O-methyltransferase-(COMT-) Hemmer Entacapon (*Comtess*[®]) verordnet. Ob die Patienten ebenso oder möglicherweise sogar mehr von einer Zusatztherapie mit Rasagilin profitieren, wurde

randomisiert, doppelblind versus Placebo in elf europäischen Ländern, Israel und Argentinien in der LARGO-Studie untersucht (n=687). Wesentliches Einschlusskriterium waren Wirkungsfluktuationen unter einer stabilen Einstellung auf *Levodopa*. Im Durchschnitt betrug die Off-Zeit pro Tag 5,6 Stunden.

In Woche 18 hatte die zusätzliche Gabe sowohl von Rasagilin als auch von Entacapon zu einem statistisch signifikanten Rückgang der täglichen Off-Zeit um im Mittel 1,2 Stunden (Placebo um 0,4 Stunden) und korrespondierend dazu zu einer statistisch signifikant Zunahme der On-Zeit um 1,1 bzw. 1,0 Stunden geführt.

Einen Vorteil ließ die Zusatztherapie mit dem MAO-B-Hemmer bei den als besonders resistent geltenden Symptomen wie „Freezing“ (Freezing-of-Gait-Questionnaire), Haltungsinstabilität und Gangstörungen (Postural instability gait disorder) erkennen. Hier war der Unterschied zur Placebo-Gabe nur im Rasa-

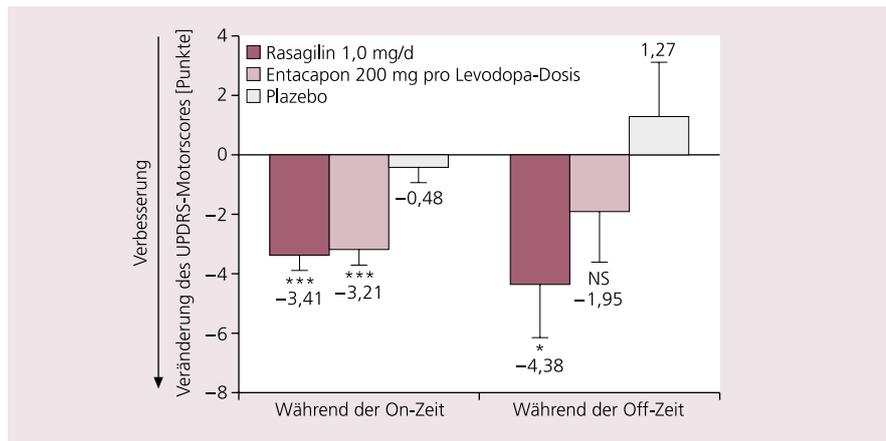


Abb. 1. Verbesserung des UPDRS-Motorscores (Unified Parkinson's disease rating scale) während der On- und Off-Phasen durch Zusatztherapie mit Rasagilin oder Entacapon zu Levodopa; * $p < 0,05$, * $p < 0,001$ vs. Plazebo [nach Rabey/Fitzer-Attas]**

gilin-, nicht aber im Entacapon-Arm signifikant. Eine aktuelle Post-hoc-Analyse zeigt, dass Rasagilin nicht nur während der On-Phasen die motorischen Behinde-

rungen signifikant vermindert, sondern dass der symptomlindernde Effekt – anders als unter Entacapon – auch in den Off-Phasen erhalten bleibt (**Abb. 1**). Das galt auch für nicht dopaminerg ge-

steuerte Funktionsbereiche wie Sprache oder Gang und Haltung.

Quellen

Prof. Dr. med. Reiner Benecke, Rostock, Prof. Dr. med. Günther Deuschl, Kiel, Prof. Dr. med. Werner Poewe, Wien, Satellitensymposium „Rasagilin – Zurück in die Zukunft?“, veranstaltet von Lundbeck GmbH und Teva Pharma GmbH im Rahmen des 5. Deutschen Parkinson-Kongresses, Ulm, 8. März 2007.
 Rascol O, et al. Rasagiline as adjunct to levodopa in patients with parkinson's disease and motor fluctuations (LARGO, Lasting effect in adjunct therapy with rasagiline given once daily, study): a randomised, double-blind, parallel-group trial. *Lancet* 2005;365:947–54.
 Rabey JM, Fitzer-Attas CJ. Effect of adjunctive rasagiline on dopaminergic and non-dopaminergic motor features of parkinson's disease. Poster 300 beim 11th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Istanbul, 3. bis 7. Juni 2007.

Gabriele Blaeser-Kiel, Hamburg

Antipsychotische Langzeittherapie

Unterschiedliche Verträglichkeit von Aripiprazol und Olanzapin

In einer einjährigen offenen Studie mit Patienten mit einer chronischen Schizophrenie erwiesen sich die beiden atypischen Neuroleptika Aripiprazol und Olanzapin als vergleichbar effektiv. Gewichtszunahme und erhöhte Lipidspiegel traten unter Olanzapin häufiger auf als unter Aripiprazol.

Die kontinuierliche Langzeiteinnahme von Antipsychotika ist von zentraler Bedeutung bei der Behandlung von Schizophrenie-Patienten. Dabei werden *Atypika* im Allgemeinen besser vertragen als typische Neuroleptika, doch gibt es auch in dieser Stoffgruppe Unterschiede im Nebenwirkungsprofil, die sich auf die Langzeit-Compliance auswirken. Dies gilt vor allem für die sich erst langsam entwickelnden Nebenwirkungen wie Gewichtszunahme und sexuelle Dysfunktion. Medizinisch bedeutsam sind neben der Gewichtszunahme auch Veränderungen von Stoffwechselfparametern, die in einen manifesten Typ-2-Diabetes oder eine Dyslipidämie münden können und kardiovaskuläre Risikofaktoren darstellen.

Bisher gibt es nur wenige Langzeitstudien zu einem direkten Vergleich der

Wirksamkeit und Verträglichkeit von atypischen Neuroleptika. In einer Ein-Jahres-Studie wurde nun das schon länger bekannte Antipsychotikum Olanzapin (Zyprexa[®]) mit dem neueren Atypikum Aripiprazol (Abilify[®]) verglichen.

Studiendesign

Einbezogen wurden Patienten mit einer chronischen Schizophrenie, die im Rahmen einer 26-wöchigen randomisierten, doppelblind und Plazebo-kontrolliert durchgeführten Studie entweder mit 15 mg/d Aripiprazol oder Plazebo behandelt worden waren. Patienten, die die kontrollierte Phase der Studie beendet hatten oder während der Doppelblindphase nach zwei oder mehr Wochen einen Rückfall erlitten, konnten anschließend an der offenen Er-

weiterungsphase teilnehmen und wurden randomisiert einer Behandlung mit Aripiprazol (15–30 mg/d, n=104) oder Olanzapin (10–20 mg/d, n=110) über 52 Wochen zugewiesen. Die Einnahme weiterer antipsychotisch wirksamer Medikamente war nicht erlaubt.

Ergebnisse

69% der Patienten beendeten die Studie. Der Gesamtscore der Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) ging in beiden Studienarmen vergleichbar zurück, und zwar

- bei den in der vorangegangenen Studienphase stabil gebliebenen Patienten um 7,9 Punkte unter Aripiprazol und um 7,4 Punkte unter Olanzapin
- bei den Patienten, die ein der Doppelblindphase einen Rückfall erlitten hatten, um 31,2 Punkte unter Aripiprazol und um 29,6 Punkte unter Olanzapin

(jeweils bezogen auf die Patienten, die die offene Studie beendeten; bezogen auf die Gesamtgruppen fielen die Effekte geringer, aber qualitativ vergleichbar aus).

Die Patienten der Olanzapin-Gruppe berichteten im Verlauf der Studie häufiger über extrapyramidale Symptome (18%)

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

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

als Patienten der Aripiprazol-Gruppe (10%), bei Studienende waren keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen in der Beurteilung der extrapyramidal-motorischen Symptome festzustellen. Auch bei anderen häufigen Nebenwirkungen wie Insomnie (24% unter Aripiprazol vs. 26% unter Olanzapin), Angst (10% vs. 11%), Kopfschmerzen (9% vs. 12%) und Somnolenz (9% vs. 7%) ergaben sich keine Differenzen.

Eine *Gewichtszunahme* war jedoch zu allen Kontrollterminen in der Olanzapin-Gruppe häufiger als in der Aripiprazol-Gruppe und betrug bei Studienende +2,54 kg vs. +0,04 kg ($p < 0,001$) (bei vollständiger Studienteilnahme nach 52 Wochen +3,02 kg vs. +0,57 kg [$p = 0,004$]). Bei den *Laborwerten* waren die Veränderungen bei Nüchtern-

blutzucker- und Lipidwerten unter Aripiprazol tendenziell günstiger als unter Olanzapin, signifikante Unterschiede ergaben sich bei Gesamtcholesterol- sowie LDL- und HDL-Cholesterolverwerten. Auch war der Anstieg der Prolactinspiegel zu Studienende und zu allen Zeitpunkten der Untersuchung unter Olanzapin signifikant stärker ausgeprägt als unter Aripiprazol.

Fazit und Diskussion

Die beiden Atypika Aripiprazol und Olanzapin sind in der Langzeittherapie chronisch stabiler sowie akut psychotischer Schizophrenie-Patienten vergleichbar effizient, Patienten mit einer stärkeren Symptomausprägung profitieren in größerem Ausmaß als Patienten mit nur leichter Symptomatik. Einige

häufige Nebenwirkungen wie Insomnie oder Ängstlichkeit sind unter beiden Medikamenten vergleichbar häufig, Unterschiede ergeben sich vor allem bei der Zunahme des Körpergewichts und der Lipidwerte zugunsten von Aripiprazol. Diese Unterschiede sollten bei der individuellen Langzeit-Therapieeinstellung der Patienten berücksichtigt werden, um die notwendige Patienten-Compliance zu sichern.

Quelle

Chrzanowski WK, et al. Effectiveness of long-term aripiprazole therapy in patients with acutely relapsing or chronic, stable schizophrenia: a 52-week, open-label comparison with olanzapine. *Psychopharmacology* 2006;189:259–66.

Dr. Barbara Kreutzkamp,
Hamburg

Beilagenhinweise: Dieser Ausgabe liegen PPT Extra Nr. 27 und 28 bei. Wir bitten unsere Leser um Beachtung.

Psychopharmakotherapie

Arzneimitteltherapie psychischer und neurologischer Erkrankungen

Herausgeber

Prof. Dr. G. Laux (federführend), Inn-Salzach-Klinikum des Bezirks Oberbayern, Fachkrankenhaus für Psychiatrie, Psychotherapie, Psychosomatische Medizin und Neurologie, 83512 Wasserburg a. Inn

Prof. Dr. H.-J. Möller, Psychiatrische Klinik und Poliklinik der Universität, Nussbaumstraße 7, 80336 München

Prof. Dr. W. E. Müller, Pharmakologisches Institut, Biozentrum Niederursel, Universität Frankfurt, Max-von-Laue-Str. 9, 60438 Frankfurt/M.

Prof. Dr. Heinz Reichmann, Neurologische Universitätsklinik, Fetscherstr. 74, 01307 Dresden

Redaktion

Dr. Susanne Heinzl (verantwortlich),

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk,

Dr. Annemarie Musch

Anzeigen

Anzeigenleitung: Kornelia Wind, Tel. (07 11) 25 82-245, Objektbetreuung: Karin Hoffmann, Tel. (07 11) 25 82-242, Fax (07 11) 25 82-294

Anzeigenberatung

Dr. Axel Sobek, Kurt-Schumacher-Str. 54, 50374 Erftstadt, Tel. (02235) 770754, Fax (02235) 770753, E-Mail: asobek@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Anzeigentarif: Zurzeit gültig Nr. 14 vom 1. 10. 2006

Abonnenten-Service

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart, Telefon (07 11) 25 82-353/352/357, Telefax (07 11) 25 82-290

Bezugsbedingungen

Die „Psychopharmakotherapie“ erscheint sechsmal jährlich. Preis im Abonnement jährlich € 79,80, sFr 131,70, Einzelheft € 18,-, sFr 29,70 (alle Preise jeweils zuzüglich Versandkosten). Bestellungen nehmen jede Buchhandlung im In- und Ausland sowie der Verlag entgegen. Ein Abonnement gilt, falls nicht befristet bestellt, zur Fortsetzung bis auf Widerruf. Kündigungen des Abonnements können nur zum Ablauf eines Jahres erfolgen und müssen bis 15. November des laufenden Jahres beim Verlag eingegangen sein.

Die Post sendet Zeitschriften auch bei Vorliegen eines Nachsendeantrags nicht nach! Deshalb bei Umzug bitte Nachricht an den Verlag mit alter und neuer Anschrift.

Verlag: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart

Verantwortlich für den Textteil: Dr. Susanne Heinzl, Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart

Verantwortlich für den Anzeigenteil: Kornelia Wind, Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart

Mit Namen gekennzeichnete Beiträge geben nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wieder. Der Verlag haftet nicht für unverlangt eingereichte Manuskripte. Die der Redaktion angebotenen Originalbeiträge dürfen nicht gleichzeitig in anderen Publikationen veröffentlicht werden. Mit der Annahme zur Veröffentlichung überträgt der Autor dem Verlag das ausschließliche Verlagsrecht für die Zeit bis zum Ablauf des Urheberrechts. Eingeschlossen sind insbesondere auch das Recht zur Herstellung elektronischer Versionen und zur Speicherung in Datenbanken sowie das Recht zu deren Vervielfältigung und Verbreitung online und offline ohne zusätzliche Vergütung. Alle in dieser Zeitschrift veröffentlichten Beiträge sind urheber-

rechtlich geschützt. Kein Teil dieser Zeitschrift darf außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ohne schriftliche Genehmigung des Verlags in irgendeiner Form reproduziert oder in eine von Maschinen, insbesondere von Datenverarbeitungsanlagen verwendbare Sprache übertragen werden.

Ein Markenzeichen kann warenzeichenrechtlich geschützt sein, auch wenn ein Hinweis auf etwa bestehende Schutzrechte fehlt.

Hinweis

Wie jede Wissenschaft sind Pharmazie und Medizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Soweit in dieser Zeitschrift Dosierungen, Applikationen oder Laborwerte erwähnt werden, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Herausgeber, Autoren und Redaktion sehr sorgfältig darauf geachtet haben, dass diese Angaben dem aktuellen Wissenstand entsprechen. Für Angaben über Dosierungsanweisungen, Applikationsformen und Laborwerte kann von Redaktion und Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Fachinformation der verwendeten Präparate oder gegebenenfalls durch Konsultation von Spezialisten festzustellen, ob die Empfehlung für Dosierungen und die Angaben zu Indikationen und Kontraindikationen gegenüber den Angaben in der Zeitschrift abweichen. Benutzer sollten ihnen auffallende Abweichungen der Redaktion mitteilen.



© 2007 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart.
Printed in F. R. Germany

IA-MED geprüft 2006

Druck und buchbinderische Verarbeitung
W. Kohlhammer Druckerei GmbH + Co. KG, Augsburg Str. 722, 70329 Stuttgart