

Bipolare Störungen

Aripiprazol zur Behandlung manischer Episoden bei Bipolar-1-Störungen

Aripiprazol (Abilify®) ist seit Ende März 2008 auch zur Behandlung manischer Episoden im Rahmen einer bipolaren Störung und zur Prävention manischer Episoden zugelassen. Der Arzneistoff zeigt bei der Kurzzeitbehandlung eine vergleichbare Wirksamkeit mit den Stimmungsstabilisatoren Haloperidol oder Lithium und eine überlegene Wirksamkeit gegenüber Placebo bei der Langzeitprophylaxe manischer Episoden.

Bipolare Störungen treten meist zwischen dem 17. bis 20. Lebensjahr und mit einer Lebenszeitprävalenz von etwa 1 bis 2 % auf. Die Erkrankung ist durch mindestens zehn Episoden einer unipolaren Depression, mit oft sehr uneinheitlichem Verlauf, gekennzeichnet. Bei über 50 % der Patienten kommt es zu keinem vollständigen Symptomrückgang zwischen den einzelnen Episoden. Diese Chronifizierung besteht zu über 60 % aus depressiven Symptomen. Hinzu kommt, dass die Erkrankung oft falsch, am häufigsten als eine unipolare Depression, diagnostiziert wird. Die wichtigsten Behandlungsziele bei einer bipolaren Störung sind:

- Verhinderung von depressiven und manischen Rezidiven
- Interepisodische Remission
- Verhinderung von Suiziden

Bei einer Langzeitbehandlung spielen dazu die Sicherheit und Verträglichkeit der jeweiligen Arzneistoffe, auch im Hinblick auf Komorbiditäten und Compliance, eine wichtige Rolle.

Bei der Schizophrenie-Therapie konnte für Aripiprazol (Abilify®) bereits eine niedrigere Inzidenz für extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen und ein günstiger Einfluss auf metabolische Parameter gezeigt werden. Zudem wird in den NICE-Leitlinien bei der Behandlung einer bipolaren Manie mit Antipsychotika empfohlen, auch auf das individuelle Nebenwirkungsrisiko der Patienten einzugehen.

Akuttherapie

In einer dreiwöchigen Studie bei 272 Patienten mit manischen Episoden wurde im Vergleich mit Placebo eine signifi-

kante Besserung des YMRS-Scores (Young Mania Rating Scale) im Vergleich zu Placebo erzielt ($p \leq 0,01$). In zwei weiteren doppelblinden Studien (CN138-135 und CN138-162) wurde bei Patienten mit einer gemischten oder manischen Episode über jeweils 12 Wochen eine vergleichbare Wirksamkeit von Aripiprazol mit Lithiumsalzen oder Haloperidol, ebenfalls mit der YMRS bestimmt, gezeigt. Während der Therapie traten in der Haloperidol-Vergleichsstudie nach 12 Wochen unter Aripiprazol am häufigsten Schlafstörungen (14,5 %) und Akathisie (11,4 %) auf, in der Lithium-Vergleichsstudie Übelkeit (18,8 %), Kopfschmerzen (15,6 %), Akathisie (14,9 %) und Müdigkeit (13,0 %). Die Gewichtsveränderungen waren nach drei und zwölf Wochen unter Aripiprazol nur minimal und zeigten keinen signifikanten Unterschied zu Placebo, Haloperidol oder Lithiumsalzen.

Rezidivprophylaxe

In einer randomisierten, doppelblinden und Placebo-kontrollierten Studie wurde die Wirksamkeit von Aripiprazol bei der Erhaltungstherapie einer manischen oder gemischten Episode bei 567 Patienten über insgesamt 100 Wochen untersucht. Zu Beginn der Studie wurden die Patienten in einer 6 bis 18 Wochen dauernden Stabilisierungsphase offen mit 15 mg/d oder 30 mg/d Aripiprazol behandelt, bis sie einen YMRS-Wert ≤ 10 und einen MADRS-Wert (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale) ≤ 13 erreichten. Danach wurden die Patienten in der Erhaltungstherapie randomisiert über 26 Wochen entweder mit Aripiprazol oder Placebo behandelt. Im An-

schluss konnten Patienten, die bislang keinen Rückfall erlitten hatten, weiterhin in die 74-wöchige Erhaltungsphase eingeschlossen werden. Primärer Endpunkt war die Zeit bis zu einem Rückfall oder einem Studienabbruch mangels Wirksamkeit.

Die Zeit bis zum Rückfall in eine affektive Episode während der Studie war bei den Patienten, die Aripiprazol erhielten, signifikant länger als mit Placebo ($p=0,011$, Hazard-Ratio [HR]: 0,53, 95%-Konfidenzintervall [95%-KI]: 0,32–0,87).

Der Anteil der Patienten mit einem Rückfall bis Woche 100 betrug in der Placebo-Gruppe 51 % und in der Aripiprazol-Gruppe 33 % (relatives Risiko [RR]: 0,64, 95%-KI: 0,44–0,94, $p=0,02$). Bei den sekundären Endpunkten Zeit bis zum Rückfall in eine manische oder in eine depressive Phase gab es eindeutige Unterschiede bei der Wirksamkeit von Aripiprazol. Die Zeit bis zum Rückfall in eine *manische Episode* war bei den Patienten der Aripiprazol-Gruppe signifikant länger im Vergleich mit den Patienten, die Placebo erhielten (HR: 0,35, 95%-KI: 0,16–0,75, $p=0,005$) (Abb. 1). Auf die Zeit bis zum Rückfall in eine

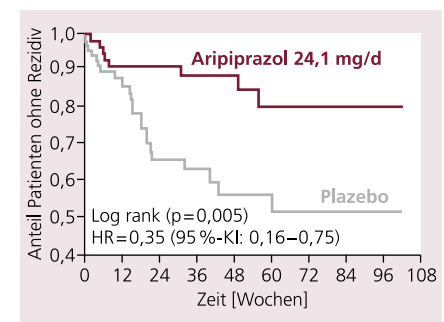


Abb. 1. Zeit bis zum Rückfall in eine manische Episode [nach Keck et al., 2007]

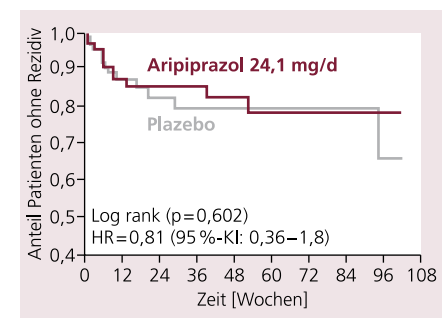


Abb. 2. Zeit bis zum Rückfall in eine depressive Episode [nach Keck et al., 2007]

depressive Phase hatte Aripiprazol, im Vergleich zu Placebo, jedoch keinen signifikanten Einfluss (**Abb. 2**). Die am häufigsten aufgetretenen unerwünschten Wirkungen mit Aripiprazol, die mit einer Häufigkeit unter 10% auftraten, waren Akathisie, Vaginitis und Gliederschmerzen. Metabolische Parameter wie Cholesterol-, Glucose-, Prolactinwerte oder das Gewicht der Patienten waren in der Aripiprazol-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe nicht signifikant verändert.

Fazit

Für Aripiprazol konnte nicht nur in der Akutbehandlung, sondern auch in der Langzeitbehandlung bipolarer Störungen eine gute Wirksamkeit gezeigt werden. Diese bestand

jedoch nur für die Prophylaxe manischer Episoden, weshalb der Wirkstoff auch nur zur Behandlung und Prävention manischer Episoden einer Bipolar-I-Störung zugelassen ist. Aripiprazol hat, im Vergleich zu anderen atypischen Antipsychotika, ein sehr günstiges Profil auf metabolische Parameter, wie Gewichtsveränderungen, Cholesterol- oder Blutzuckerspiegel. Gerade bei der langfristigen Therapie stellen solche Nebenwirkungen wegen des erhöhten Risikos für kardiovaskuläre Erkrankungen nicht außer Acht gelassen werden.

Um aber auch depressive Episoden effektiv zu verhindern, da Suizidversuche meist in dieser Phase ausgeübt werden, stellen beispiels-

weise Lithiumsalze einen idealen Kombinationspartner für Aripiprazol bei der Langzeitprophylaxe von Bipolar-I-Störungen dar. Auch Lamotrigin oder Carbamazepin könnten sinnvolle Kombinationspartner darstellen, um manische und depressive Episoden zu verhindern; diese Therapieregime wurden allerdings noch nicht hinreichend untersucht.

Quelle

Prof. Dr. Michael Deuschle, Mannheim, Prof. Dr. Dr. Michael Bauer, Dresden. Pressekonferenz „Individuelle und effektive Therapie mit Aripiprazol – Neue Therapieoption bei bipolaren Störungen“, München, 30. Mai 2008, veranstaltet von Bristol-Myers Squibb.

Dr. Tanja Sauße, Stuttgart

Multiple Sklerose

Rituximab zur Behandlung der schubförmigen multiplen Sklerose

Rituximab, ein monoklonaler Antikörper, der CD20-positive B-Zellen hemmt, war in einer Phase-II-Studie bei Patienten mit schubförmiger multipler Sklerose in der Lage, neu auftretende Entmarkungsherde in der Kernspintomographie signifikant zu reduzieren.

In den letzten zehn Jahren gibt es wichtige Fortschritte im Verständnis der Pathophysiologie der multiplen Sklerose. Eine wichtige Rolle spielen CD4-positive Typ-1-Helfer-T-Zellen.

Interferone (Avonex®, Rebif®, Betaferon®) und Glatirameracetat (Copaxone®) hemmen diese T-Zellen und führen dadurch zu einer verminderten Schubrate und zu weniger Entzündungsherden in der Kernspintomographie. Natalizumab (Tysabri®) ist ein monoklonaler Antikörper, der Alpha-4-Integrin hemmt und damit verhindert, dass Lymphozyten aus dem Gefäßsystem ins Hirnparenchym eindringen.

Neuere Studien zeigen, dass aber auch autoimmune B-Zellen und humorale Immunmechanismen eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie der multiplen Sklerose spielen. Ausdruck dessen sind oligoklonale Banden und eine intrathe-

kale IgG-Synthese im Liquor beim Patienten mit multipler Sklerose.

Rituximab (MabThera®) ist ein gentechnisch hergestellter monoklonaler Antikörper, der CD20-positive B-Zellen hemmt. Dies führt zur Hemmung der Produktion von Antikörpern, zu hemmenden Effekten auf Zytokine und auf B-Zell-medierte Antigen-Präsentationen. Daher war es gerechtfertigt, eine Phase-II-Studie bei Patienten mit schubförmiger multipler Sklerose durchzuführen.

Studiendesign

In die doppelblinde Studie wurden 104 Patienten mit schubförmiger multipler Sklerose eingeschlossen. 69 Patienten erhielten 1000 mg Rituximab i. v. und 35 Patienten erhielten Placebo. Die Injektionen wurden nach 15 Tagen wiederholt. Der primäre End-

punkt war die Zahl von Gadolinium-(Kontrastmittel-)aufnehmenden Läsionen in der Kernspintomographie nach 12, 16, 20 und 24 Monaten. Klinische Parameter umfassten die Sicherheit der Behandlung, der Prozentsatz der Patienten, der erneute Schübe hatte, und die jährliche Rate der Schübe.

Ergebnisse

Die mittlere Zahl neuer Läsionen in der Kernspintomographie betrug innerhalb von 24 Wochen 4,5 in der Placebo-Gruppe und 0,2 in der Rituximab-Gruppe. Dieser Unterschied war signifikant ($p < 0,001$). Ähnliche Zahlen fanden sich für die Gesamtzahl der Kontrastmittelaufnehmenden Läsionen in der Kernspintomographie des Gehirns. Diese betrug 5,5 in der Placebo-Gruppe und 0,5 in der Rituximab-Gruppe ($p < 0,001$). Erneute Schübe hatten 14,5% der Patienten in der Rituximab-Gruppe verglichen mit 34,3% in der Placebo-Gruppe nach 24 Wochen. Nach 48 Wochen betrugen die entsprechenden Zahlen 20,3% und 40%. Beide Unterschiede waren signifikant ($p = 0,02$ bzw. $p = 0,04$).

Nebenwirkungen traten in der Rituximab-Gruppe nach der Infusion häufiger auf, wobei schwerwiegende Nebenwirkungen gleich häufig waren. Typische