

ren oder auszuschleichen. Der Dopaminantagonist Domperidon überwindet die Blut-Hirn-Schranke praktisch nicht und kann daher bei Parkinson-Patienten eingesetzt werden. Die Gabe des zentralgängigen Metoclopramid sollte dagegen bei diesen Patienten unbedingt vermieden werden.

Bei Auftreten von lokalen Reaktionen an der Einstichstelle, sogenannten Noduli, ist ein häufiger Wechsel der Einstichstelle hilfreich. Außerdem sollte streng auf die Hygiene geachtet werden. Darüber hinaus können Massagen eingesetzt werden. Bei Verwendung des Pens können kürzere Nadeln oder neuere Materialien ausprobiert werden: seit kurzem stehen auch Nadeln aus Teflon zur Verfügung.

Unter Dopaminagonisten können Störungen der Impulskontrolle auftreten – unter Apomorphin vor allem eine Hypersexualität.

#### **Nichtmotorische Störung beeinträchtigen die Lebensqualität erheblich**

In allen Stadien der Parkinson-Erkrankung kommen häufig nichtmotorische Symptome vor. Das Spektrum der

nichtmotorischen Symptome reicht von Schlaf- und Stimmungsstörungen über kognitive Probleme, Depression und Angst bis hin zu Nykturie und übermäßigem Speichelfluss. Die meisten Parkinson-Patienten weisen unabhängig vom Krankheitsstadium gleichzeitig im Schnitt neun bis zwölf verschiedene nichtmotorische Symptome auf [2, 3].

Viele Patienten empfinden die Einschränkungen der Lebensqualität durch die nichtmotorischen Symptome als gravierender als die motorischen Beeinträchtigungen. Klinische Beobachtungen ergaben, dass Apomorphin kognitive und andere nichtmotorische Störungen beim Parkinson-Syndrom zu bessern vermag. Beobachtungsstudien in europäischen Behandlungszentren ergaben, dass nichtmotorische Symptome durch eine subkutane Apomorphin-Therapie stärker gebessert werden als durch eine standardmäßige orale Behandlung; signifikant waren die Unterschiede zwischen diesen Therapien etwa bei Fatigue und Schlafstörungen, Stimmungsaufhellung und Verbesserung der Konzentration sowie bei urologischen Problemen wie Harndrang und Nykturie [4].

Zurzeit ist die subkutane Applikation von Apomorphin allerdings nur zugelassen zur Behandlung motorischer Fluktuationen (On-off-Phänomen) [5].

#### **Quellen**

1. Prof. Dr. A. Ceballos-Baumann, München, Prof. Dr. K. Ray Chaudhuri, London. Satellitensymposium „Was tun, wenn Tabletten nicht mehr ausreichen? – Sinnvoller Einsatz von Apomorphin“ veranstaltet von Cephalon im Rahmen des 7. Deutschen Parkinson-Kongresses, Kiel, 11. März 2011.
2. Martinez-Martin P, et al. Prevalence of non-motor symptoms in Parkinson's disease in an international setting; study using nonmotor symptoms questionnaire in 545 patients. *Mov Disord* 2007;22:1623–9.
3. Barone P, et al. The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009;24:1641–9.
4. Naidu Y, et al. Initiation of apomorphine infusion in advanced Parkinson's disease and effect on non motor symptoms compared to non-invasive strategies. *Mov Disord* 2009;24(Suppl 1):S360(abstract We-261).
5. Fachinformation Apo-go® Pen 10 mg/ml Injektionslösung (Stand Februar 2010) und Apo-go® 5 mg/ml Infusionslösung in einer Fertigspritze (Stand Mai 2010).

*Reimund Freye,  
Baden-Baden*

## **Multiple Sklerose**

### **Neue Daten zur Therapie mit Natalizumab**

**Der monoklonale Antikörper Natalizumab gehört zu den wirksamsten Substanzen zur Therapie der schubförmigen multiplen Sklerose. Weltweit wurden bislang fast 80 000 Patienten mit diesem Wirkstoff behandelt. Dabei bestätigte sich trotz einer seltenen, aber schweren Nebenwirkung das insgesamt günstige Nutzen-Risiko-Verhältnis. Aus den bisherigen Erfahrungen können Strategien für ein Risikomanagement abgeleitet werden. Bei einem von Biogen Idec veranstalteten Presseforum wurden aktuelle Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit von Natalizumab vorgestellt.**

Wenngleich die schubförmige multiple Sklerose (MS) mit den seit vielen Jahren etablierten immunmodulatorischen Basistherapeutika (Interferon beta, Glatirameracetat) bei vielen Patienten über lange Zeit gut kontrolliert werden kann, sind die langfristigen Therapieerfolge mit diesen Wirkstoffen nicht optimal: die Schubrate wird durch die Standardtherapeutika nur um durch-

schnittlich etwa 30 % gesenkt und die Interferon-Präparate verursachen bei bis zu 75 % der Patienten grippeähnliche Symptome, die die Lebensqualität beeinträchtigen [1].

Natalizumab (Tysabri®) kann bei Patienten mit anhaltend hoher Krankheitsaktivität unter einer Basistherapie als Therapieeskalation eingesetzt werden. Der Antikörper verhindert die

transendotheliale Migration von Entzündungszellen durch die Blut-Hirn-Schranke und somit die Entstehung von Entzündungsherden und Demyelinisierungen im zentralen Nervensystem.

In der Placebo-kontrollierten, randomisierten AFFIRM-Studie (Natalizumab safety and efficacy in relapsing remitting multiple sclerosis trial) war die jährliche Schubrate in den ersten beiden Jahren der Behandlung unter Natalizumab signifikant um 68 % niedriger als unter Placebo ( $p < 0,001$ ). Je höher die jährliche Schubrate zu Studienbeginn war, desto stärker war die Wirksamkeit von Natalizumab auf die Schubrate. Auch das Risiko für eine anhaltende Behinderungsprogression wurde durch Natalizumab gegenüber Placebo signifikant gesenkt. Unter Natalizumab waren insgesamt 36,7 % der Patienten frei von jeglicher Krankheitsaktivität, sie hatten also weder eine klinische noch eine radiologische Krankheitsaktivität [2, 3].

### Risikomanagement

Bisher wurden weltweit fast 80 000 Patienten mit Natalizumab behandelt. Bis zum 1. April 2011 wurden 111 Fälle einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) unter der Therapie mit Natalizumab gemeldet. Die Letalität dieser Viruserkrankung liegt bei 20% [4].

Eine genaue Analyse bisheriger PML-Fälle ergab, dass eine vorherige Anwendung von Immunsuppressiva das Risiko für eine PML unter Natalizumab erhöht: 46% der Patienten, die unter Natalizumab eine PML entwickeln, wurden zuvor mit Immunsuppressiva behandelt. Bei Patienten, die nicht mit Immunsuppressiva vorbehandelt waren und Natalizumab seit weniger als zwei Jahren erhielten, war die Inzidenz der PML

mit 0,19 Fällen pro 1 000 Patienten am niedrigsten. Bei längerer Behandlung stieg das Risiko für diese Infektion auf 0,96 Fälle pro 1 000 Patienten. Besonders gefährdet sind immunsuppressiv vortherapierte Patienten, die länger als zwei Jahre mit Natalizumab behandelt werden: bei ihnen liegt die Inzidenz bei 4,9 Fällen pro 1 000 Patienten [5].

Um diese seltene Nebenwirkung feststellen und den Nutzen der Therapie beurteilen zu können, müssen die Patienten sorgfältig überwacht werden: während der gesamten Therapiedauer, besonders aber nach mehr als 24 Monaten einer Natalizumab-Therapie sollten die Patienten regelmäßig klinisch sowie mittels Bildgebung untersucht werden. Bei Verdacht auf eine PML muss eine Liquoranalyse durchgeführt werden.

### Generalisierte soziale Phobie

## Mirtazapin nicht wirksamer als Plazebo

**In einer 12-wöchigen Plazebo-kontrollierten Doppelblindstudie wurde die anxiolytische Wirksamkeit von Mirtazapin bei Patienten mit einer generalisierten sozialen Phobie untersucht. 60 Patienten wurden randomisiert einer Behandlung mit Mirtazapin oder Plazebo zugeteilt. Primärer Messparameter war die Änderung des Scores auf der Liebowitz Social Anxiety Scale (LSAS) vom Einschluss bis zum Studienende. Sowohl die mittlere Veränderung der LSAS-Scores als auch die Responderaten unterschieden sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen.**

In der Behandlung der sozialen Phobie hat sich eine Kombination von Pharmakotherapie und kognitiver Verhaltenstherapie als wirksam erwiesen. Als Wirkstoffe der ersten Wahl gelten hierfür selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI). Allerdings begrenzen häufige unerwünschte Wirkungen dieser Substanzen, wie Übelkeit und sexuelle Funktionsstörungen, ihre Anwendung, außerdem sind die Responderaten mit etwa 50% relativ niedrig. Daher sind weitere wirksame Therapien gefragt, insbesondere solche mit einem anderen Wirkungsmechanismus.

Mirtazapin blockiert  $\alpha_2$ -adrenerge Autorezeptoren und verstärkt so die noradrenerge und serotonerge Neurotransmission; weiterhin ist es ein Ant-

agonist an Serotonin-5-HT<sub>2</sub>- und 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptoren. In einer früheren 10-wöchigen Doppelblindstudie, an der ausschließlich weibliche Patienten mit sozialer Phobie teilgenommen hatten, war Mirtazapin besser wirksam als Plazebo [1].

#### Studiendesign

In die nun veröffentlichte Plazebo-kontrollierte Doppelblindstudie über 12 Wochen wurden erwachsene Patienten beiderlei Geschlechts (18–65 Jahre) mit einer generalisierten sozialen Phobie nach DSM-IV eingeschlossen [2]. Ausschlusskriterien waren unter anderem komorbide Achse-I- und -II-Erkrankungen, depressive Störungen entsprechend einem Score auf der Ha-

### Quellen

1. Prof. Dr. med. Hayrettin Tumani, Ulm, Dr. med. Michael Lang, Ulm. Forum „Multiple Sklerose – Moderne MS-Therapie“, Ulm, 11. Dezember 2010, veranstaltet von Biogen Idec.
2. Polman CH, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006;354:889–910.
3. Havrdova E, et al. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. *Lancet Neurol* 2009;8:254–60.
4. Biogen Idec. PML Inzidenz unter <http://tysabri.de/index.php?inhalt=tysabri.pmlinzidenz> (Zugriff am 26.4.2011).
5. Bozic C, et al. Utilization and safety of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis. Poster P893 ECTRIMS 2010; Göteborg, Schweden.

Abdol A. Ameri,  
Weidenstetten

milton Depression Rating Scale von mindestens 15 sowie eine medikamentöse oder psychotherapeutische Behandlung der sozialen Phobie innerhalb des letzten Monats. Die Patienten wurden randomisiert einer Behandlung mit Mirtazapin oder Plazebo zugeteilt (jeweils n=30). Die Mirtazapin-Dosis betrug zu Beginn 30 mg/Tag und wurde nach 14 Tagen auf 45 mg/Tag gesteigert. Primärer Wirksamkeitsparameter war die Änderung des LSAS-Scores vom Einschluss bis zum Studienende. Weitere Endpunkte waren die Änderungen des Scores der Fear of Negative Evaluation Scale (FNES), der Sheehan Disability Scale (SDS) und der Clinical Global Impression Scale, Teil Zustandsänderung (CGI-I). Response war definiert als eine Abnahme des LSAS-Scores um mindestens 40% und eine Beurteilung im CGI-I mit „stark verbessert“ oder „sehr stark verbessert“. Die Patienten wurden beim Einschluss sowie nach 2, 4, 8 und 12 Wochen beurteilt.

#### Ergebnisse

Von den insgesamt 60 Patienten brachen drei die Studie ab: zwei Patienten der Mirtazapin-Gruppe wegen starker Sedierung und ein Patient in